

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Waylivra 285 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 200 mg de volanesorsén sódico, equivalente a 190 mg de volanesorsén.

Cada jeringa precargada de dosis única contiene 285 mg de volanesorsén en 1,5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a color amarillo pálido, con un pH de 8 aproximadamente, y una osmolaridad de 363-485 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Waylivra está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento se debe iniciar y permanecer bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con SQF. Antes de iniciar el tratamiento con Waylivra, se deben descartar o abordar de forma adecuada las causas secundarias de hipertrigliceridemia (p. ej. diabetes no controlada, hipotiroidismo).

La dosis inicial recomendada es de 285 mg, 1,5 ml inyectados por vía subcutánea, una vez por semana durante 3 meses. Después de 3 meses, se reducirá la frecuencia de administración a 285 mg cada 2 semanas.

Sin embargo, el tratamiento se suspenderá en pacientes con una reducción de la concentración en suero de triglicéridos < 25 % o si dicha concentración no baja de 22,6 mmol/l, tras 3 meses de tratamiento semanal con 285 mg.

Tras 6 meses de tratamiento con volanesorsén, se considerará aumentar la frecuencia de administración a 285 mg por semana si la respuesta es insuficiente en lo que respecta a la reducción de los triglicéridos en suero según la evaluación del especialista con experiencia encargado de la supervisión, y siempre que el número de plaquetas esté dentro del intervalo de normal. Si después de 9 meses con la pauta más alta de 285 mg una vez por semana no se logra una reducción adicional significativa de los triglicéridos, se volverá a la pauta de 285 mg cada 2 semanas.

Se indicará al paciente que se inyecte siempre el mismo día de la semana, de acuerdo a la frecuencia de administración determinada por el médico.

Se indicará al paciente que, si olvida una dosis y se da cuenta en las 48 horas siguientes, se administre la dosis olvidada cuanto antes. Pero si han pasado 48 horas, se prescindirá de la dosis olvidada y se administrará la siguiente cuando esté previsto.

Control de las plaquetas y ajustes de dosis

Antes de empezar el tratamiento, se debe realizar un recuento de plaquetas. Si el recuento de plaquetas es inferior a $140 \times 10^9/l$ se debe repetir la medición una semana después, aproximadamente. Si el recuento de plaquetas permanece por debajo de $140 \times 10^9/l$ en la segunda medición no se iniciará el tratamiento con Waylivra (ver sección 4.3).

Tras iniciar el tratamiento, en función de la concentración de plaquetas, los pacientes se deben medir la concentración de plaquetas cada dos semanas como mínimo.

El tratamiento y el control se ajustarán a los valores de laboratorio indicados en la tabla 1.

Para cualquier paciente en el que la administración se suspenda o interrumpa por trombocitopenia grave, se deben considerar de manera cuidadosa los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento después de que el recuento de plaquetas haya llegado a $\geq 100 \times 10^9/l$. Para pacientes que interrumpen, se consultará con un hematólogo antes de reanudar el tratamiento.

Tabla 1. Recomendaciones de seguimiento y tratamiento con Waylivra

| Recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$) | Dosis (jeringa precargada con 285 mg) | Frecuencia del control |
|---|--|------------------------|
| Normal (≥ 140) | Dosis inicial: semanal A los 3 meses: cada 2 semanas | Cada 2 semanas |
| 100 a 139 | Cada 2 semanas | Semanalmente |
| 75 a 99 | Se suspenderá el tratamiento durante ≥ 4 semanas; se reanudará cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/l$ | Semanalmente |
| 50 a 74 ^a | Se suspenderá el tratamiento durante ≥ 4 semanas; se reanudará cuando el recuento de plaquetas sea $\geq 100 \times 10^9/l$ | Cada 2-3 días |
| $< 50^a, b$ | Se interrumpe el tratamiento; glucocorticoides recomendados | A diario |

^a Ver sección 4.4 para recomendaciones sobre el uso de antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y anticoagulantes.

^b Es necesario consultar a un hematólogo para que reconsidere el beneficio/riesgo de seguir administrando volanesorsén.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Los datos clínicos son limitados para pacientes de 65 años o mayores (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que estos pacientes se deben observar de cerca.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Este medicamento no se metaboliza vía citocromo P450 en el hígado, por lo que no es probable que se requiera ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños ni en adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento solo se puede administrar por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular ni intravenosa.

Las jeringas precargadas son para un solo uso.

Antes de administrar Waylivra se debe realizar a una inspección visual. La solución debe ser transparente de incolora a color amarillo pálido. Si la solución es turbia o presenta partículas visibles no se administrará y se devolverá el medicamento a la farmacia.

La primera inyección administrada, por el paciente o por el cuidador, se realizará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se enseñará al paciente o al cuidador a administrar este medicamento de acuerdo a la información incluida en el prospecto.

Antes de administrar la inyección la jeringa precargada debe alcanzar la temperatura ambiente. Se debe sacar de la nevera (entre 2 °C y 8 °C) al menos 30 minutos antes de utilizarla. No se debe calentar de ninguna otra forma. Es normal ver una burbuja grande. No se debe intentar sacarla.

Es importante ir rotando las zonas de inyección. Las zonas de inyección son el abdomen, la parte superior del muslo o la parte externa del brazo. Si se inyecta en la parte superior del brazo, debe hacerlo otra persona. No se debe inyectar en la cintura ni en otros puntos en los que la ropa pueda apretar o rozar. Este medicamento no se debe inyectar en tatuajes, lunares, marcas de nacimiento, cardenales, erupciones ni zonas de piel con dolor a la palpación, enrojecida, dura, contusionada, dañadas, quemadas o inflamadas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Trombocitopenia crónica o sin explicación. No se iniciará el tratamiento en pacientes con trombocitopenia (plaquetas $<140 \times 10^9/l$).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trombocitopenia

Waylivra se asocia de manera muy frecuente a la reducción en el recuento de plaquetas en pacientes con SQF, lo que puede ocasionar trombocitopenia (ver sección 4.8). Los pacientes con peso bajo (menos de 70 kg) son más propensos a la trombocitopenia durante el tratamiento con este medicamento. Es importante controlar de forma cuidadosa la trombocitopenia durante el tratamiento con este medicamento en pacientes con SQF (ver sección 4.2). En la tabla 1 se detallan las recomendaciones para ajustar la frecuencia de seguimiento y la administración (ver sección 4.2).

Si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$ se considerará la interrupción del tratamiento con antiagregantes plaquetarios, AINE y anticoagulantes. Si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/l$ se interrumpirá el tratamiento con estos medicamentos (ver sección 4.5).

Se indicará al paciente que informe a su médico de inmediato si presenta cualquier indicio de hemorragia, como petequias, cardenales espontáneos, hemorragia subconjuntival u otra hemorragia inusual (como epistaxis, hemorragia gingival, rectorragia o menorragia), rigidez cervical, cefalea atípica intensa o cualquier hemorragia prolongada.

Concentración de C-LDL

El tratamiento con Waylivra puede hacer que aumente la concentración de C-LDL, pero normalmente permanecerá dentro de los valores normales.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de volanesorsén y otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Se recomienda controlar, de forma trimestral, la aparición de nefrotoxicidad mediante tiras reactivas en orina. En caso resultado positivo, se hará una evaluación más amplia de la función renal, incluido creatinina en suero, recogida de orina de 24 horas para cuantificar la proteinuria y medida del aclaramiento de creatinina. Se interrumpirá el tratamiento si la proteinuria es ≥ 500 mg/24 horas, si la creatinina en suero es $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 μ mol/l) [lo que supone $>$ LSN] o si el aclaramiento de la creatinina, calculado con la ecuación CKD-EPI, es ≤ 30 ml/min/1,73 m². También se interrumpirá el tratamiento si aparece cualquier síntoma o signo de insuficiencia renal, hasta que se disponga de datos que lo confirmen.

Hepatotoxicidad

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido por vía subcutánea e intravenosa. Cada 3 meses, para controlar la hepatotoxicidad, se medirán las enzimas hepáticas y la bilirrubina en el suero. Se interrumpirá el tratamiento si se detecta una única elevación de ALT o de AST $> 8 \times$ LSN o una elevación $> 5 \times$ LSN que persista 2 semanas, o elevaciones de la ALT o de la AST menos intensas pero asociadas a una bilirrubina total $> 2 \times$ LSN o a un CIN $> 1,5$. También se interrumpirá el tratamiento si se observan signos o síntomas de insuficiencia hepática o de hepatitis.

Inmunogenia e inflamación

No hay datos de alteración del perfil de seguridad ni de la respuesta clínica asociada a la presencia de anticuerpos antifármaco. Si se sospecha que se han formado estos anticuerpos y se observa un efecto clínicamente significativo, póngase en contacto con el titular de la autorización de comercialización para discutir las pruebas de detección de anticuerpos.

La inflamación se vigilará midiendo cada tres meses la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Concentración de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 285 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se esperan interacciones farmacocinéticas de importancia clínica entre volanesorsén y sustratos, inductores e inhibidores de las enzimas del citocromo P450 (CYP), y transportadores de fármacos. Se desconoce si la reducción de triglicéridos que produce volanesorsén y la posible reducción de la inflamación dan lugar a la normalización de la expresión de las enzimas del CYP.

En estudios clínicos, este medicamento se ha utilizado en combinación con fibratos y con aceites de pescado, sin que se haya observado repercusión en la farmacocinética ni en la farmacodinámica del medicamento. No se notificaron acontecimientos adversos relacionados con interacciones medicamentosas durante el programa clínico, pero esta afirmación se basada en datos limitados.

Se desconoce el efecto de la administración concomitante de este medicamento con alcohol o con otros medicamentos que pueden ser hepatotóxicos (p. ej., el paracetamol). Si aparecen signos y síntomas de hepatotoxicidad se interrumpirá la utilización del medicamento hepatotóxico.

Antitrombóticos y medicamentos que pueden disminuir el recuento de plaquetas

Se desconoce si el riesgo de hemorragia aumenta con el uso concomitante de volanesorsén y antitrombóticos o de medicamentos que pueden disminuir el recuento de plaquetas o afectar a la función plaquetaria.

Para niveles de plaquetas $<75 \times 10^9/l$ se debe considerar la interrupción de la administración de antiagregantes, AINE y anticoagulantes y para niveles de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ el tratamiento con estos medicamentos se debe interrumpir (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de volanesorsén en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

En estudios no clínicos, la concentración de volanesorsén en la leche de ratones lactantes fue muy baja. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que volanesorsén se excreta en cantidades muy pequeñas en la leche (ver sección 5.3). Debido a la baja biodisponibilidad oral de este medicamento, se considera poco probable que estas bajas concentraciones en la leche den lugar a una exposición sistémica debida a la lactancia.

Se desconoce si volanesorsén o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo para recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad del ser humano. El volanesorsén no tiene efecto sobre la fertilidad en ratones.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del volanesorsén sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes con SQF, las reacciones adversas que se notificaron con más frecuencia fueron recuento de plaquetas disminuido en el 29 % de los pacientes, trombocitopenia en el 21 % (ver sección 4.4), y las reacciones en la zona de inyección, que se produjeron en el 82 % de los pacientes durante los estudios pivotaes.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas de estudios en fase III en los que los pacientes con SQF que recibieron volanesorsén por vía subcutánea.

La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios clínicos en pacientes con SQF (N = 87)

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuente | Frecuente |
|---|----------------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitopenia | Leucopenia Linfopenia Eosinofilia Púrpura trombocitopénica inmune Hematoma espontáneo |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Reacción a la inmunización Hipersensibilidad Reacción tipo enfermedad del suero |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Diabetes mellitus |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Síncope Hipoestesia Presíncope Migraña retiniana Mareo Temblor |
| Trastornos oculares | | Hemorragia conjuntival Visión borrosa |
| Trastornos vasculares | | Hipertensión Hemorragia Hematoma Acaloramiento |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Disnea Edema de faringe Sibilancias Epistaxis Tos Congestión nasal |
| Trastornos gastrointestinales | | Náuseas Diarrea Vómitos Distensión abdominal Dolor abdominal Boca seca Hemorragia gingival Hemorragia bucal Aumento de tamaño de la glándula parótida Dispepsia Hinchazón gingival |

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuente | Frecuente |
|---|--|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Eritema Prurito Erupción Urticaria Hiperhidrosis Petequias Equimosis Sudores nocturnos Pápula Hipertrofia cutánea Hinchazón de la cara |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia | Artralgia Dolor en extremidad Artritis Dolor en el aparato locomotor Dolor de espalda Dolor cervical Dolor en mandíbula Espasmos musculares Rigidez articular Miositis Artritis periférica |
| Trastornos renales y urinarios | | Hematuria Proteinuria |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Eritema en la zona de inyección Dolor en la zona de inyección Hinchazón en la zona de inyección Cambio de color en el lugar de inyección Induración en la zona de inyección Prurito en la zona de inyección Cardenales en la zona de inyección Escalofríos Edema en la zona de inyección | Hematoma en la zona de inyección Astenia Fatiga Reacción en la zona de inyección Fiebre Hipoestesia en la zona de inyección Hemorragia en la zona de inyección Calor en el lugar de inyección Sequedad en la zona de inyección Palidez en la zona de inyección Urticaria en la zona de inyección Vesículas en la zona de inyección Malestar general Sensación de calor Enfermedad de tipo gripal Molestia en la zona inyección Inflamación en la zona de inyección Masa en la zona de inyección Edema Dolor Parestesia en la zona de inyección Costra en la zona de inyección |

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuente | Frecuente |
|--|----------------------------------|---|
| | | Pápula en el lugar de inyección Erupción en la zona de inyección Dolor torácico no cardíaco Hemorragia en la zona de punción del vaso |
| Exploraciones complementarias | Recuento de plaquetas disminuido | Hemoglobina disminuida Recuento de leucocitos disminuido Creatinina en sangre elevada Urea en sangre elevada Aclaramiento de renal de creatinina disminuido Enzimas hepáticas aumentada Razón internacional normalizada aumentada Transaminasas elevadas |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Contusión |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia

En el estudio fundamental fase III en pacientes con SQF (estudio APPROACH) se confirmaron reducciones del recuento de plaquetas por debajo de lo normal ($140 \times 10^9/l$) en el 75 % de los pacientes con SQF tratados con volanesorsén y en el 24 % de los tratados con placebo; y se confirmaron reducciones por debajo de $100 \times 10^9/l$ en el 47 % de los pacientes tratados con volanesorsén comparado con ninguno de los pacientes con placebo. En el estudio APPROACH, 5 pacientes que dejaron de recibir el tratamiento debido al número de plaquetas incluían a 2 pacientes con recuentos de plaquetas de $<25 \times 10^9/l$, y 3 con niveles de $50 \times 10^9/l$ a $75 \times 10^9/l$. También se informó en este estudio que se notificó disminución del recuento de plaquetas en 11 (33 %) pacientes frente a 1 (3 %), y trombocitopenia en 4 (12 %) pacientes frente a ninguno para los pacientes tratados con volanesorsén en comparación con placebo, respectivamente.

En la extensión abierta (CS7), se observaron reducciones confirmadas en los recuentos de plaquetas a valores inferiores a los normales ($140 \times 10^9/l$) en 52 (79 %) pacientes en general, incluyendo 37 (74 %) pacientes en el grupo sin tratamiento previo. Se observaron reducciones confirmadas a menos de $100 \times 10^9/l$ en 33 (50 %) pacientes en general, incluyendo 24 (48 %) pacientes sin tratamiento previo. En la extensión abierta, se discontinuó a 11 pacientes a raíz de trombocitopenia y acontecimientos plaquetarios. Ninguno de estos pacientes presentó acontecimientos hemorrágicos importantes y en todos los casos el recuento de plaquetas volvió a la normalidad tras interrumpir la administración del fármaco y administrar glucocorticoides cuando estuviese medicamente indicado. En este estudio de extensión abierto, se comunicó disminución en el recuento de plaquetas en 16 (24 %) pacientes, y trombocitopenia en 14 (21 %) pacientes.

Para los datos combinados con el estudio APPROACH y el estudio CS7, se comunicó disminución en el recuento de plaquetas en 25 (29 %) pacientes, y trombocitopenia en 18 (21 %) pacientes.

Inmunogenia

En los estudios en fase III (CS16 y APPROACH), el 16 % de los pacientes tratados con volanesorsén durante 6 meses dio positivo en la prueba de detección de anticuerpos antifármaco y lo mismo ocurrió en el 33 % de los tratados durante 12 meses. No se asociaron indicios de alteración del perfil de

seguridad ni de la respuesta clínica a la presencia de anticuerpos antifármaco, pero esta afirmación está basada en pocos datos a largo plazo (ver sección 4.4).

Reacciones en la zona de inyección

Se observaron reacciones en la zona de inyección (definidas como todo tipo de reacción cutánea local en la zona de inyección que persistiera más de 2 días) en el 79 % de los pacientes tratados con volanesorsén en el estudio APPROACH y en el 81 % de los pacientes en su extensión abierta (CS7). Se produjeron reacciones en la zona de inyección en el 80 % de los pacientes tratados con volanesorsén en ambos estudios. La mayor parte de las veces estas reacciones locales fueron leves y, normalmente, consistieron en 1 o más de lo siguiente: eritema, dolor, prurito o hinchazón local. Las reacciones en la zona de inyección no se produjeron con todas las inyecciones y dieron lugar a la interrupción de 1 paciente en el estudio APPROACH y 1 paciente en la extensión abierta (CS7).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia clínica sobredosis de este medicamento. En caso de sobredosis, los pacientes se observarán de manera minuciosa y se administrarán medidas de apoyo, según corresponda. Se espera que los síntomas de sobredosis se limiten a reacciones en la zona de inyección y síntomas inespecíficos.

Es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa, puesto que el volanesorsén se distribuye rápidamente a las células.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos, código ATC: C10AX18

Mecanismo de acción

El volanesorsén es un oligonucleótido antisentido diseñado para inhibir la formación de la apoC-III, proteína de la que se sabe que regula el metabolismo de los triglicéridos y el aclaramiento hepático de los quilomicrones y de otras lipoproteínas ricas en triglicéridos. La unión selectiva del volanesorsén a ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apoC-III con la región no traducida 3' en la posición de las bases 489-508 causa la degradación del ARNm. Esta unión impide que se traduzca la proteína apoC-III, lo que elimina a un inhibidor del aclaramiento de los triglicéridos y activa el metabolismo por una vía independiente de las LPL.

Efectos farmacodinámicos

Efectos de Waylivra en los parámetros de los lípidos

En el estudio clínico en fase III APPROACH en pacientes con SQF, Waylivra redujo las concentraciones de los triglicéridos en ayunas, el colesterol total, el colesterol no HDL, la apoC-III, de la apoB-48 y de los triglicéridos de los quilomicrones, y aumentó las del C-LDL, el C-HDL y la apoB (ver Tabla 3).

Tabla 3: Promedio al inicio y variación porcentual de los parámetros lipídicos desde el inicio hasta el mes 3

| Parámetros lipídicos (g/l para la apoC-III, la apoB y la apoB-48; mmol/l para el colesterol y los triglicéridos) | Placebo (N = 33) | | Volanesorsén 285 mg (N = 33) | |
|--|------------------|-------------|------------------------------|-------------|
| | Basal | Variación % | Basal | Variación % |
| Triglicéridos | 24,3 | +24 % | 25,6 | -72 % |
| Colesterol total | 7,3 | +13 % | 7,6 | -39 % |
| C-LDL | 0,72 | +7 % | 0,73 | +139 % |
| C-HDL | 0,43 | +5 % | 0,44 | +45 % |
| C no HDL | 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 % |
| Triglicéridos de los quilomicrones | 20 | +38 % | 22 | -77 % |

Electrofisiología cardiaca

A una concentración 4,1 veces mayor que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) obtenida con la dosis máxima recomendada (inyección de 285 mg por vía subcutánea), el volanesorsén no prolongó el intervalo QT corregido (QTc) del electrocardiograma.

Eficacia clínica y seguridad

El ensayo APPROACH en pacientes con SQF

El ensayo APPROACH es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas duración y multicéntrico en 66 pacientes con SQF que evaluó la administración de volanesorsén 285 mg mediante inyección subcutánea (33 tratados con volanesorsén y 33 tratados con placebo). Los criterios de inclusión principales fueron el diagnóstico de SQF (hiperlipoproteinemia de tipo 1) en combinación con antecedentes de quilomicronemia, demostrada por la documentación de suero lactescente o de TG en ayunas ≥ 880 mg/dl.

Para diagnosticar a un paciente de SQF se debe demostrar al menos una de las siguientes circunstancias:

a) Homocigoto confirmado, heterocigoto compuesto o heterocigoto doble para las mutaciones conocidas con pérdida de función en los genes que causan el tipo 1 (como LPL, APOC2, GPIHBP1 o LMF1)

b) Actividad de LPL en plasma posterior a la administración de heparina ≤ 20 % de lo normal.

No se permitió participar a los pacientes que recibieron Glybera en los 2 años previos al cribado.

Diecinueve de los 33 pacientes del grupo del volanesorsén completaron 12 meses de tratamiento en el ensayo. En 13 de estos pacientes se realizó ajuste de dosis/interrupción de la administración en el estudio, a 5 de ellos se les interrumpió la administración, a 5 se les ajustó la dosis y a 3 se les aplicaron ambas medidas.

La media de edad fue de 46 años (intervalo de 20 a 75 años; 5 pacientes ≥ 65 años); el 45 % eran hombres; el 80 % eran de raza blanca, el 17 % de raza asiática y el 3 % de otras razas. El índice de masa corporal medio fue de 25 kg/m². Se informó de antecedentes de pancreatitis aguda documentada en el 76 % de los pacientes, de antecedentes de diabetes en el 15 % de los pacientes, de lipemia retiniana en el 21 % de los pacientes y de xantomas eruptivos en el 23 % de los pacientes. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 27 años; el 23 % de los pacientes carecía de mutaciones genéticas conocidas del SQF.

Al entrar en el estudio el 55 % de los pacientes recibía tratamiento hipolipemiante (el 48 % con fibratos, el 29 % con aceites de pescado y el 20 % con inhibidores de la HMG-CoA reductasa), el 27 % recibía analgésicos, el 20 % recibía antiagregantes plaquetarios y el 14 % recibía suplementos alimenticios. Los tratamientos hipolipemiantes previos no se modificaron durante el estudio. Se prohibió a los pacientes que se sometieran a plasmaféresis en las 4 semanas previas a la selección o durante el estudio; el 11 % de los pacientes había recibido terapia génica para la deficiencia de lipoproteína lipasa (es decir, alipogén tiparovec) una media de 8 años antes del inicio de este estudio. Tras un periodo de preinclusión de 6 semanas con dieta, la concentración media de triglicéridos en ayunas en el momento basal fue de 2.209 mg/dl (25,0 mmol/l). El cumplimiento de la dieta y la restricción de alcohol se reforzaron mediante sesiones informativas periódicas durante el estudio.

Waylivra dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de la concentración de triglicéridos comparado con placebo en la variable primaria, definido por la variación porcentual de los triglicéridos en ayunas desde el inicio hasta el mes 3, además de reducir la incidencia de pancreatitis durante el periodo de tratamiento de 52 semanas, en un análisis *a posteriori* (Tabla 4).

En cuanto a la variable principal de eficacia, la diferencia entre el tratamiento con volanesorsén y placebo con respecto a la variación porcentual de la concentración de triglicéridos en ayunas fue del -94 % (IC del 95 %: -122 %, -67 %; $p < 0,0001$), con una reducción del -77 % con respecto al valor basal (IC del 95 %: -97, -56) en los pacientes tratados con volanesorsén y un aumento del 18 % con respecto al valor basal (IC del 95 %: -4, 39) en los pacientes tratados con placebo (Tabla 4).

Tabla 4: Variación media de la concentración de triglicéridos en ayunas desde el inicio hasta el mes 3 en el estudio en fase III controlado con placebo en pacientes con SQF (APPROACH)

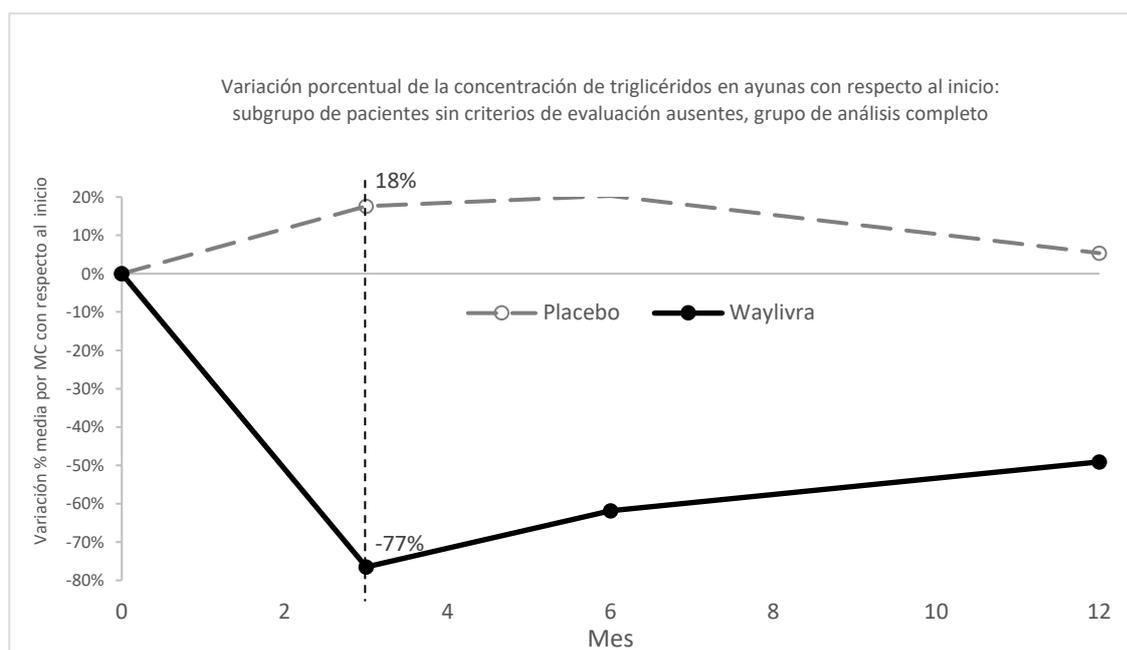
| | Placebo (N = 33) | Volanesorsén 285 mg (N = 33) | Diferencia relativa en la variación comparada con placebo |
|---|--|---|--|
| Variación porcentual media por MC (IC al 95 %) | +18 % (-4, 39) | -77 % (-97, -56) | -94 %* (-122, -67) |
| Variación absoluta media por MC (IC al 95 %) mg/dl o mmol/l | +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 |

*valor de $p < 0,0001$ (variable principal de eficacia)

Diferencia = media por MC de [variación % del volanesorsén - variación % del placebo] (modelo ANCOVA)

El inicio de la reducción fue rápido y la separación con respecto al placebo se empezó a observar tan solo 4 semanas después; la respuesta máxima se observó a las 12 semanas y la reducción de la concentración de triglicéridos, que fue clínica y estadísticamente significativa, se mantuvo durante 52 semanas (figura 1). La diferencia en cuanto a la variación porcentual de la concentración media de triglicéridos entre los grupos de volanesorsén y de placebo fue estadísticamente significativa al cabo de 3, 6 y 12 meses; en el grupo del volanesorsén hubo pacientes que no recibieron todas las dosis, pero que acudieron a las evaluaciones durante las 52 semanas del estudio. No hubo diferencias significativas en cuanto al efecto del tratamiento con los factores de estratificación de la presencia o ausencia concurrente de ácidos grasos omega-3 o de fibratos.

Figura 1: Variación porcentual media por MC de la concentración de triglicéridos en ayunas en el estudio en fase III en pacientes con SQF (APPROACH)



Se muestra la variación porcentual media por MC de los triglicéridos en ayunas con respecto al inicio, con base en los datos observados.

Diferencia = media por MC de [variación % del volanesorsén – variación % del placebo] (modelo ANCOVA) valor de p a partir del modelo $<0,0001$ en los meses 3 (variable primaria de eficacia), 6 y 12

En la tabla 5 se presentan más resultados de la eficacia en cuanto a las variaciones de la concentración de triglicéridos. La mayoría de los pacientes tratados con volanesorsén presentaron una reducción clínicamente significativa de la concentración de triglicéridos.

Tabla 5: Resultados adicionales de las variaciones de la concentración de triglicéridos en el estudio APPROACH (variable principal en el mes 3)

| Parámetro en el mes 3 ^a | Placebo (N = 31) | Volanesorsén 285 mg (N = 30) |
|--|------------------|------------------------------|
| Porcentaje de pacientes ^b con concentración plasmática de triglicéridos en ayunas < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)* | 10 % | 77 % |
| Porcentaje de pacientes ^c con reducción de la concentración de triglicéridos en ayunas ≥ 40 %** | 9 % | 88 % |

^a La variable en el mes 3 fue el promedio de las mediciones en ayunas de las semanas 12 (día 78) y 13 (día 85). Si faltaba la medición de una de las visitas, se utilizaba la de la otra como variable.

^b Para calcular el porcentaje, el denominador fue el número total de pacientes en ayunas con concentración de triglicéridos en ayunas inicial ≥ 750 mg/dl (o 8,5 mmol/l) en cada grupo de tratamiento.

^c Para calcular el porcentaje, el denominador fue el número total de pacientes en cada grupo de tratamiento.

* valor de $p = 0,0001$

**valor de $p < 0,0001$

Los valores de p proceden del modelo de regresión logística con el tratamiento, la presencia de pancreatitis y la presencia de ácidos grasos omega-3 o de fibratos concurrentes como factores, y la concentración de triglicéridos en ayunas inicial transformada logarítmicamente como covariable.

En el estudio APPROACH la incidencia numérica de pancreatitis en los pacientes tratados con volanesorsén fue menor que en los tratados con placebo (3 pacientes con 4 acontecimientos en los 33 pacientes del grupo del placebo y 1 paciente con 1 acontecimiento en los 33 pacientes tratados con volanesorsén).

En un análisis de pacientes con antecedentes de acontecimientos recurrentes de pancreatitis (≥ 2 acontecimientos en los 5 años previos al día 1 del estudio) se demostró una reducción significativa de las crisis de pancreatitis en los pacientes tratados con volanesorsén comparado con los tratados con placebo ($p = 0,0242$). En el grupo del volanesorsén, de los 7 pacientes que presentaron 24 crisis de pancreatitis validadas en los 5 años previos, ninguno experimentó una crisis de pancreatitis en las 52 semanas del periodo de tratamiento. En el grupo del placebo, de los 4 pacientes que presentaron 17 crisis de pancreatitis validadas en los 5 años previos, 3 presentaron 4 crisis de pancreatitis durante las 52 semanas del periodo de tratamiento.

Ensayo abierto de extensión en pacientes con SQF

CS7 es un ensayo en fase III abierto, multicéntrico diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de la administración y la extensión de la administración de volanesorsén a pacientes con SQF. Todos los pacientes incluidos habían participado en el estudio APPROACH o en el estudio CS16, o eran pacientes nuevos con SQF y habían completado las evaluaciones de cualificación antes de recibir volanesorsén 285 mg una vez por semana, o con menos frecuencia por motivos de seguridad o de tolerabilidad, determinadas en el estudio de referencia. Un total de 68 pacientes han recibido tratamiento en este estudio, los que incluyen 51 pacientes sin tratamiento previo, 14 que habían recibido volanesorsén en el estudio CS6 y 3 pacientes que habían recibido volanesorsén en el estudio CS16. A 50 pacientes se les hizo una pausa en la administración, a 45 se les ajustó la dosis, y 41 fueron sometidos tanto a una pausa en la administración como a un ajuste de la dosis.

En la tabla 6 se recogen los datos del ensayo CS7. La variación porcentual de la concentración de TG en ayunas desde el inicio del ensayo de referencia hasta el mes 3 para los pacientes tratados con volanesorsén en los ensayos APPROACH y CS16 fue del $-49,2\%$ y del $-64,9\%$, respectivamente. La variación porcentual de la concentración de TG en ayunas desde el inicio del ensayo abierto de referencia hasta los meses 6, 12 y 24 para los pacientes tratados con volanesorsén en el ensayo APPROACH fue del $-54,8\%$, $-35,1\%$ y $-50,2\%$, respectivamente.

Tabla 6: Resumen de las concentraciones de TG en ayunas (media [DE, EEM], mg/dl) a lo largo del tiempo en el ensayo CS7 (N=68)

| Punto temporal | Grupo de pacientes no tratados previamente (inicio del estudio abierto ^a , N = 51) | | | APPROACH-volanesorsén (inicio del estudio de referencia ^a , N = 14) | | | CS16-volanesorsén (inicio del estudio de referencia ^a , N = 3) | | |
|---------------------|---|------------------|------------------------------------|--|------------------|------------------------------------|---|------------------|------------------------------------|
| | n | Valor observado | Variación % con respecto al inicio | n | Valor observado | Variación % con respecto al inicio | n | Valor observado | Variación % con respecto al inicio |
| Inicio ^a | 51 | 2341 (1193, 167) | - | 14 | 2641 (1228, 328) | - | 3 | 2288 (1524, 880) | - |
| Mes 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) |
| Mes 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) |

| | | | | | | | | | |
|--------|----|-----------------|--------------------|----|------------------|--------------------|---|------------------|--------------------|
| Mes 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) |
| Mes 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) |
| Mes 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) |
| Mes 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 Los valores iniciales del grupo de pacientes no tratados previamente se tomaron del ensayo abierto CS7 y los valores iniciales de los grupos de pacientes tratados con volanesorsén en los estudios APPROACH y CS16 se tomaron del estudio de referencia respectivo.

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos se incluyó a 4 pacientes con SQF de 65 años tratados con volanesorsén en ensayos aleatorizados comparativo (1 paciente en el ensayo en fase II CS2 y 3 en el estudio APPROACH) y a 6 pacientes de 65 años en adelante en el estudio de ampliación abierto (CS7). No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los de menos edad, pero los datos son escasos en esta población.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con volanesorsén en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del síndrome de quilomiconemia familiar (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La concentración plasmática máxima de volanesorsén se suele alcanzar de 2 a 4 horas después de la inyección subcutánea. La biodisponibilidad absoluta del volanesorsén tras una sola administración por vía subcutánea es del 80 %, aproximadamente (casi con toda probabilidad es mayor, porque se utilizó un AUC de 0 a 24 horas cuando la semivida del volanesorsén es > 2 semanas).

Tras la administración de una dosis de 285 mg una vez por semana a pacientes con SQF, la media geométrica estimada (coeficiente de variación % de la media geométrica) de la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario es de 8,92 $\mu\text{g/ml}$ (35 %), el $AUC_{0-168\text{ h}}$ es de 136 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (38 %) y la C_{valle} es de 127 ng/ml (58 %) en los pacientes que seguían dando negativo para los anticuerpos antifármaco. Otra pauta de volanesorsén, la de 285 mg cada 2 semanas, produce una $C_{\text{valle, ee}}$ de aproximadamente 58,0 ng/ml , con una $C_{m\acute{a}x}$ y un AUC similares a las observadas con la pauta de una vez por semana.

Distribución

El volanesorsén se distribuyó rápida y ampliamente a los tejidos tras la administración por vía subcutánea o intravenosa a todas las especies evaluadas. El volumen de distribución estimado en estado de estacionario (V_{ee}) en pacientes con SQF es de 330 l. El volanesorsén se une en gran medida (> 98 %) a las proteínas plasmáticas del ser humano y dicha unión es independiente de la concentración.

En estudios *in vitro* se observó que el volanesorsén no es sustrato ni inhibidor de la glucoproteína P (gpP), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), de los polipéptidos de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3), de la bomba de expulsión de ácidos biliares (BSEP, por sus siglas en inglés), de los transportadores de cationes orgánicos (OCT1, OCT2) ni de los transportadores de aniones orgánicos (OAT1, OAT3).

Biotransformación

El volanesorsén no es sustrato del metabolismo del CYP y es metabolizado en los tejidos por endonucleasas, formándose oligonucleótidos más cortos que son sustratos del metabolismo adicional por exonucleasas. El componente circulante predominante es el volanesorsén inalterado.

Los estudios *in vitro* indican que el volanesorsén no es inhibidor de las CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ni CYP3A4, ni inductor de las CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eliminación

La eliminación implica tanto al metabolismo en tejidos como a la excreción en orina. En los seres humanos, la recuperación urinaria de fármaco original fue escasa: a las 24 horas de la administración por vía subcutánea se recuperó en orina < 3 % de la dosis. El fármaco original y los metabolitos de cadena acortada 5 mer a 7 mer fueron responsables de aproximadamente el 26 % y el 55 % de los oligonucleótidos recuperados en la orina, respectivamente. Tras la administración por vía subcutánea, la semivida de eliminación terminal es de 2 a 5 semanas aproximadamente.

En animales, la eliminación del volanesorsén fue lenta y se produjo principalmente por excreción urinaria, lo que es reflejo de un aclaramiento plasmático rápido, principalmente a los tejidos. En la orina humana se identificó tanto volanesorsén como metabolitos oligonucleótidos más cortos (sobre todo los metabolitos 7-mer [generado por deleciones 3' o 5']).

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética tras una sola administración y tras varias administraciones de volanesorsén a voluntarios sanos y a pacientes con hipertrigliceridemia ha demostrado que la $C_{m\acute{a}x}$ del volanesorsén es proporcional a la dosis en un intervalo de 100 a 400 mg y que el AUC es ligeramente más que proporcional a la dosis en ese mismo intervalo. El estado de estacionario se alcanzó 3 meses después, aproximadamente, de empezar a recibir volanesorsén. Se observó acumulación en la $C_{m\acute{i}n}$ (de 7 a 14 veces) y escaso o nulo aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ o del AUC tras la administración SC semanal de una dosis de 200 a 400 mg. Se observó cierta acumulación en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ con la dosis de 50 a 100 mg. Como la dosis que se administrará será de 285 mg cada 2 semanas, o de 142,5 mg por semana, se espera que la $C_{m\acute{a}x}$ o el AUC aumenten poco tras la administración reiterada en la práctica clínica.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un análisis de la farmacocinética poblacional se indica que la insuficiencia renal leve y moderada no tienen efecto clínicamente significativo en la exposición sistémica al volanesorsén. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Se desconoce la farmacocinética del volanesorsén en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad, sexo, peso y raza

Según el análisis de la farmacocinética poblacional la edad, el peso corporal, el sexo y la raza no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo en la exposición al volanesorsén. Los datos disponibles en personas de > 75 años son reducidos.

La formación de anticuerpos antivolanesorsén afecta a la farmacocinética

La formación de anticuerpos de unión a volanesorsén parece aumentar la C_{valle} total de 2 a 19 veces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En estudios sobre la administración reiterada a macacos cangrejeros se observaron reducciones en el recuento de plaquetas dependientes de la dosis y del tiempo. La reducción fue gradual y autónoma, y no llegó a ser perjudicial. En monos individuales se observó trombocitopenia grave en el estudio de 9 meses de grupos tratados con el fármaco a exposiciones clínicamente relevantes y también se ha observado en estudios clínicos. La reducción del número de plaquetas no fue grave y llegó a ser < 50 000 células/ μl . La cifra de plaquetas volvió a la normalidad tras detener el tratamiento, pero volvió a bajar de 50 000 células/ μl tras reanudar el tratamiento en algunos monos. También se observó reducción de las plaquetas en estudios sobre la administración reiterada a roedores. En la actualidad no se conoce cuál es el mecanismo de acción de la trombocitopenia descrita.

En estudios preclínicos, la concentración de volanesorsén en la leche fue muy baja en las ratonas en lactación. La concentración en la leche de ratona fue > 800 veces menor que la concentración tisular eficaz en el hígado de la madre. Se considera poco probable que concentraciones en la leche tan bajas den lugar a una exposición sistémica en el lactante (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

5 años.

Este medicamento se puede sacar de la nevera y conservarse hasta 6 semanas a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C), en el envase original. En estas 6 semanas, según necesidad, puede permanecer en la nevera o a temperatura ambiente (hasta 30 °C). Este medicamento se debe desechar de inmediato si no se usa en las 6 semanas siguientes a la primera vez que se sacó de la nevera.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.
Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de cristal de tipo 1 para una sola administración, con tapón de goma de clorobutilo siliconado y aguja fija con protector, rellena para administrar 1,5 ml de solución.

Tamaño de envases con una jeringa precargada y envases múltiples con 4 (4 envases de 1) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento se inspeccionará visualmente antes de administrarlo. La solución debe ser transparente y de incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia o tiene partículas visibles, no se inyectará el medicamento y se devolverá a la farmacia.

Las jeringas precargadas son de un solo uso y al finalizar, se deben depositar en un contenedor para desechar objetos punzantes, que se eliminará de acuerdo a las directrices locales.

Los medicamentos no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03 mayo 2019
Fecha de la última renovación: 14 febrero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quarter}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Previo al lanzamiento de Waylivra en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del programa de informativo, incluidos los medios de comunicación, los modos de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo del programa es facilitar información sobre los riesgos de trombocitopenia y de hemorragia, informar sobre el control de las plaquetas y proporcionar los detalles sobre el algoritmo para ajustar la frecuencia de administración.

El TAC se asegurará de que en todos los Estados Miembros en los que se comercialice Waylivra, todos los profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores que vayan a recetar, dispensar y utilizar Waylivra dispongan del siguiente material de informativo:

- Material informativo para el médico
- Material informativo para pacientes

- **El material informativo para médicos** debe contener:
 - La ficha técnica o resumen de las características del producto
 - La guía para profesionales sanitarios

- **La guía para profesionales sanitarios** deberá contener los siguientes elementos clave:
 - Información importante sobre trombocitopenia y hemorragias intensas
 - Detalles de la población en la que aumenta el riesgo de trombocitopenia y hemorragia (p. ej., las personas que pesan menos de 70 kg) y de los pacientes en los que Waylivra está contraindicada (es decir, los pacientes con trombocitopenia crónica o inexplicada)
 - Recomendaciones sobre el control de plaquetas que incluyan recomendaciones sobre el ajuste de dosis, antes y después del tratamiento
 - Debe informarse a los pacientes de la posibilidad de que presenten trombocitopenia y de que deben buscar asistencia médica inmediata si presentan signos de hemorragia. Hay que recordarles que deben leer el prospecto y la guía para pacientes y cuidadores
 - La duración del tratamiento cubierto por cada prescripción debe ser proporcional, y fomentar la adhesión, a la frecuencia de la administración y de la monitorización del tratamiento con volanesorsén
 - Información sobre el registro de los casos de SQF, sobre el estudio posautorización de seguridad (EPAS) y sobre la importancia de colaborar con esos estudios

- **El material informativo para pacientes** deberá contener:
 - Prospecto
 - Una guía para pacientes y cuidadores

- **La guía para pacientes y cuidadores** deberá contener los siguientes mensajes clave:
 - Información importante sobre trombocitopenia y hemorragias intensas
 - Importancia de controlar las plaquetas
 - Posibilidad de que se necesite ajustar la dosis o dejar de recibir el medicamento en función del recuento de plaquetas
 - Necesidad de conocer los signos de la trombocitopenia, de estar atentos por si aparecen y de buscar inmediata l ayuda de un profesional sanitario
 - Información sobre el registro de los casos de SQF y sobre el estudio EPAS, y animarlos a participar en ellos
 - Notificación de cualquier reacción farmacológica adversa al profesional sanitario

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|--|---------------------------------|
| <p>EPAS no intervencionista: el solicitante deberá obtener y presentar los resultados de un estudio basado en un Registro para evaluar la seguridad de Waylivra en la trombocitopenia y la hemorragia (incluidas la tasa de incidencia, la gravedad y los resultados) en los pacientes con SFQ de acuerdo con la recomendación de dosis y el algoritmo de dosis, e investigar el cumplimiento del control de plaquetas y la necesidad de ajustar la dosis.</p> <p>El solicitante se asegurará que se lleva a cabo el seguimiento a largo plazo de los pacientes del Registro.</p> | <p>Tercer trimestre de 2026</p> |

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR – ENVASE ÚNICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Waylivra 285 mg solución inyectable en jeringa precargada
volanesorsén

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 200 mg de volanesorsén sódico, equivalente a 190 mg de volanesorsén.
Cada jeringa precargada de dosis única contiene 285 mg de volanesorsén en 1,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar. Puede permanecer hasta 6 semanas a temperatura ambiente.
Fecha de la primera vez que se sacó de la nevera:

Mantener la jeringa en la caja de cartón para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR – ENVASE MÚLTIPLE CON BLUE-BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Waylivra 285 mg solución inyectable en jeringa precargada
volanesorsén

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 200 mg de volanesorsén sódico, equivalente a 190 mg de volanesorsén.
Cada jeringa precargada para una sola administración contiene 285 mg de volanesorsén en 1,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido sódico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
Envase múltiple: 4 (4 envases de 1) jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en un refrigerador. No congelar. Puede permanecer hasta 6 semanas a temperatura ambiente.

Guarde la jeringa en la caja de cartón para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO – ENVASE MÚLTIPLE SIN BLUE-BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Waylivra 285 mg solución inyectable en jeringa precargada
volanesorsén

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 200 mg de volanesorsén sódico, equivalente a 190 mg de volanesorsén.
Cada jeringa precargada de dosis única contiene 285 mg de volanesorsén en 1,5 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
1 jeringa precargada. Subunidad de un envase múltiple. No pueden venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar. Puede permanecer hasta 6 semanas a temperatura ambiente.
Fecha de la primera vez que se sacó del refrigerador:

Mantener la jeringa en la caja de cartón para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Waylivra 285 mg inyectable
volanesorsén
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Waylivra 285 mg solución inyectable en jeringa precargada volanesorsén

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Waylivra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Waylivra
3. Cómo usar Waylivra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Waylivra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Waylivra y para qué se utiliza

Waylivra contiene el principio activo volanesorsén, que ayuda a tratar una enfermedad que se denomina síndrome de quilomicronemia familiar (SQF, por su sigla en inglés). El SQF es una enfermedad genética que da lugar a niveles anormalmente altos en sangre de un tipo de grasas llamados triglicéridos. Esto puede dar lugar a una inflamación del páncreas, lo cual es muy doloroso. Junto con una dieta baja en grasas, Waylivra ayuda a reducir la concentración de triglicéridos en la sangre.

Puede que le receten Waylivra después de haber recibido otros medicamentos para reducir los niveles de triglicéridos en sangre que no hayan tenido efecto suficiente.

Solo recibirá Waylivra si la prueba genética confirma que padece SQF y se considera que su riesgo de pancreatitis es muy elevado.

Durante el tratamiento con Waylivra deberá seguir con la dieta baja en grasas que le ha recetado su médico.

Este medicamento es para pacientes de 18 años y mayores.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Waylivra

No use Waylivra:

- si es alérgico al volanesorsén o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece un trastorno que se denomina trombocitopenia, que consiste en que cuenta con muy pocas plaquetas en la sangre (menos de $140 \times 10^9/l$). Puede notarlo si tiene una herida que

sangra y tarda mucho en dejar de hacerlo (más de 5 a 6 minutos para un arañazo en la piel). Su médico le hará un análisis para saberlo antes de administrarle este medicamento. Puede que usted no sepa que tiene esta afección ni qué puede haberla causado.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplica, o si no está seguro, consulte con su médico, enfermero o farmacéutico antes de utilizar Waylivra.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Waylivra si presenta o ha presentado cualquiera de los siguientes problemas médicos:

- Niveles de triglicéridos muy alta, pero no debida al SQF.
- Un número bajo de plaquetas (trombocitopenia), un tipo de células de la sangre que se unen para ayudar a coagularse; antes de que empiece a usar este medicamento, el médico le hará un análisis de sangre para medir el número de plaquetas que tiene en la sangre.
- Problemas hepáticos o renales de cualquier tipo.

Análisis de sangre

Antes de utilizar este medicamento su médico le hará un análisis para medir el número de plaquetas y después, a intervalos regulares, mientras reciba Waylivra para controlar el número de plaquetas. Consultará a su médico de inmediato, si tiene cualquier signo que indique un nivel bajo de plaquetas, como hemorragia inusual o prolongada, manchas rojas en la piel (llamadas petequias), cardenales inexplicables, hemorragias que no se detienen, hemorragia nasal, o si presenta rigidez en el cuello o un fuerte dolor de cabeza.

También puede que su médico le pida un análisis de sangre cada 3 meses para ver si hay algún problema con el hígado. Consultará con su médico de inmediato si presenta signos de daño hepático, como tener la piel y los ojos de color amarillo, dolor o hinchazón del abdomen, mareo, confusión o sensación general de malestar.

Si es necesario, su médico cambiará la frecuencia de administración de este medicamento, o lo suspenderá durante algún tiempo. Quizá sea preciso consultar a un médico especialista en trastornos de la sangre para determinar si puede seguir recibiendo Waylivra.

Análisis de orina

Puede que su médico le pida análisis de orina o de sangre cada 3 meses para controlar el estado de los riñones. Consultará a su médico de inmediato si presenta signos de daño renal, como hinchazón en tobillos, piernas y pies, disminución de la cantidad de orina expulsada, dificultad para respirar, mareo, confusión o cansancio o somnolencia intensos.

Dieta

Antes de empezar a recibir este medicamento deberá llevar una dieta diseñada para ayudarle a bajar el nivel de triglicéridos en sangre.

Es importante que mantenga esta dieta para bajar los triglicéridos mientras reciba Waylivra.

Niños y adolescentes

No use Waylivra si tiene menos de 18 años. Waylivra no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Waylivra

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Es importante que avise a su médico si recibe tratamiento con cualquiera de los siguientes:

- Medicamentos para impedir que se formen coágulos de sangre, p.ej., ácido acetilsalicílico, dipiridamol o warfarina.

- Otros medicamentos que pueden modificar la coagulación de la sangre, como los antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, medicamentos que se utilizan para prevenir el infarto de miocardio y los ictus, como el clopidogrel, el ticagrelor y el prasugrel, antibióticos como la penicilina, medicamentos como la ranitidina (que se utiliza para reducir la acidez estomacal) y la quinina (que se utiliza para tratar el paludismo).
- Medicamentos que pueden causar problemas de hígado, como el paracetamol.

Uso de Waylivra con alcohol

Se desconoce el efecto de usar Waylivra con alcohol. Debe evitar tomar alcohol durante el tratamiento con este medicamento, por el riesgo de problemas hepáticos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Es preferible evitar el uso Waylivra durante el embarazo.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Waylivra afecte a su capacidad de conducir o de usar máquinas.

Waylivra contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Waylivra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Antes de administrarle este medicamento, su médico deberá descartar otras causas de elevación de los triglicéridos, como diabetes o problemas de tiroides.

Su médico le indicará con qué frecuencia se debe administrar este medicamento. Puede cambiarle cada cuanto tiene que usarlo o pedirle que deje de recibirlo durante un tiempo o para siempre, dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre y de orina o de la aparición de efectos secundarios.

Se le enseñará (a usted o a su cuidador) a usar Waylivra siguiendo las instrucciones de este prospecto. Waylivra se debe inyectar debajo de la piel (administración subcutánea, o "SC") tal y como le han enseñado el médico, el enfermero o el farmacéutico, y comprobar que se ha inyectado todo el líquido de la jeringa. Cada jeringa precargada de dosis única de este medicamento le administra una dosis de 285 mg en 1,5 ml.

Antes de utilizar este medicamento, es importante que lea, comprenda y siga minuciosamente las instrucciones de administración.

Las instrucciones de uso se recogen al final de este prospecto.

Si usa más Waylivra del que debe

Si se inyecta demasiada Waylivra, póngase en contacto con su médico o farmacéutico, o acuda a urgencias de inmediato, aunque no presente síntomas.

Si olvidó usar Waylivra

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si se olvida de administrar una dosis y se da cuenta antes de que hayan pasado 48 horas de la hora prevista, se administrará la dosis olvidada cuanto antes. Pero si han pasado más de 48 horas, deberá esperar a la siguiente administración prevista. No se debe inyectar más de una dosis en un plazo de 2 días.

Si interrumpe el tratamiento con Waylivra

No deje de administrarse Waylivra sin haberlo hablado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, contacte con su médico de inmediato:

- Síntomas que podrían indicar que el número de plaquetas en sangre es bajo (las plaquetas son células importantes para la coagulación de la sangre). Consultará con su médico de inmediato si presenta signos de que el número de plaquetas es bajo, como hemorragia inusual o prolongada, aparición de manchas rojas en la piel (denominadas petequias), cardenales inexplicables, hemorragia que no cesa o hemorragia nasal, o si presenta rigidez en el cuello o un dolor de cabeza intenso.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Reacciones en la zona de inyección (erupción, dolor, enrojecimiento, calor, sequedad, hinchazón, picor, hormigueo, endurecimiento, ronchas, ampollas, granitos, hematoma, hemorragia, entumecimiento, palidez, cambio de color o sensación de quemazón en la zona de inyección). Puede reducir la probabilidad de presentar una reacción en la zona de inyección si espera a que Waylivra alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla y aplicando hielo en la zona de inyección después de hacerlo.
- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Escalofríos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Niveles anormalmente altos de leucocitos en los análisis de sangre
- Niveles anormalmente bajos de leucocitos (lo que se conoce como linfopenia) en los análisis de sangre
- Facilidad para la formación de cardenales o exceso de estos, o aparición de cardenales sin causa evidente
- Hemorragia bajo la piel que parece una erupción, hemorragia en las encías o en la boca, presencia de sangre en la orina o en las heces, sangrar por la nariz o tener una regla anormalmente abundante
- Reacción alérgica, cuyos síntomas pueden ser erupción cutánea, rigidez articular o fiebre
- Presencia de sangre o de proteínas en orina
- Cambios en los resultados de determinados análisis de sangre, como:
 - o aumento de los niveles de algunos constituyentes de la sangre: creatinina, urea, transaminasas, enzimas hepáticas
 - o aumento del tiempo de coagulación
 - o disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre
 - o disminución de la tasa de filtración de la sangre en los riñones
- Diabetes, cuyos síntomas pueden ser aumento de la sed, necesidad de orinar con frecuencia (sobre todo por la noche), hambre extrema, cansancio intenso y pérdida de peso inexplicable
- Dificultad para dormir

- Entumecimiento, hormigueo o cosquilleo, sensación de desvanecimiento o desmayo, mareo o agitación
- Trastornos de la vista, como visión de destellos o breve ceguera transitoria en un ojo, hemorragia bajo la superficie del ojo o visión borrosa
- Presión arterial alta
- Acaloramiento, aumento de la sudoración, sudoración nocturna, sensación de calor, enfermedad de tipo gripal o sensación general de malestar
- Tos, dificultad respiratoria, congestión nasal, hinchazón de la garganta, sibilancias
- Sensación de enfermedad, boca seca, diarrea, hinchazón del cuello, de la cara o de las encías, dolor o inflamación del estómago, indigestión
- Enrojecimiento de la piel, erupción, granos, engrosamiento o aparición de cicatrices o el picor de la piel que se conoce como urticaria
- Dolor en manos o pies, dolor en las grandes articulaciones de brazos y piernas, lo que incluye codos, muñecas, rodillas y tobillos, otro tipo de dolor o rigidez articular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor de mandíbula, espasmos musculares u otros dolores corporales
- Cansancio intenso, debilidad o falta de energía, retención de líquidos, dolor torácico no relacionado con el corazón.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Waylivra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta de la jeringa después de «EXP». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en la caja original para protegerlo de la luz.

Waylivra puede estar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) en la caja original hasta 6 semanas después de sacarlo de la nevera. Durante ese tiempo, y según necesidad, este medicamento puede estar a temperatura ambiente o en la nevera. Registrar la fecha en la que se saca el envase por primera vez de la nevera en el espacio indicado en la caja. Si no lo utiliza en las 6 semanas posteriores a la primera vez que lo sacó de la nevera, desechar el medicamento. Si durante el periodo de 6 semanas en el que la jeringa puede estar a temperatura ambiente se pasa la fecha de caducidad que consta en su etiqueta, no utilizar la jeringa, y desecharla.

No utilice este medicamento si observa que la solución está turbia o que contiene partículas, esta debe ser transparente y de incolora a amarillo pálido.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Waylivra

- El principio activo es el volanesorsén. Cada ml contiene 200 mg de volanesorsén sódico, equivalente a 190 mg de volanesorsén. Cada jeringa precargada de dosis única contiene 285 mg de volanesorsén en 1,5 ml de solución.
- Los demás ingredientes son agua para preparaciones inyectables, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico (para ajustar la acidez, ver sección 2, «Sodio»).

Aspecto del producto y contenido del envase

Waylivra se presenta en un envase que lleva una jeringa de dosis única, con aguja y protector de aguja, precargada con una solución transparente, de incolora a amarillo pálido. Rellenada para administrar 1,5 ml de solución al empujar por completo el émbolo de la jeringa.

Se comercializa en un envase con una jeringa precargada o en un envase múltiple con 4 (4 envases de 1 envase) jeringas precargadas.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

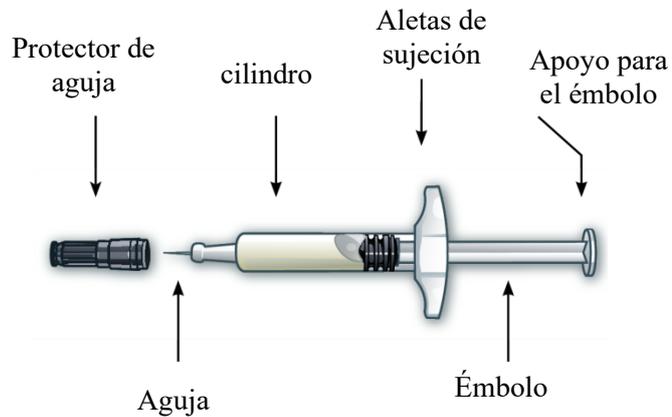
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucciones de uso

Waylivra es una inyección que se pone debajo de la piel con una jeringa precargada, desechable y de un solo uso.

No use Waylivra hasta que entienda bien el procedimiento descrito a continuación. Si tiene cualquier duda sobre el uso de Waylivra, contacte con su médico o farmacéutico.

Partes de la jeringa precargada



Preparación para la inyección

1. Lavarse las manos y reúna lo necesario para la inyección

Lávese las manos de forma minuciosa con jabón (durante 3 minutos como mínimo) y séqueselas bien. Coloque los siguientes artículos en una superficie plana y limpia, en una zona que esté bien iluminada (Figura A).

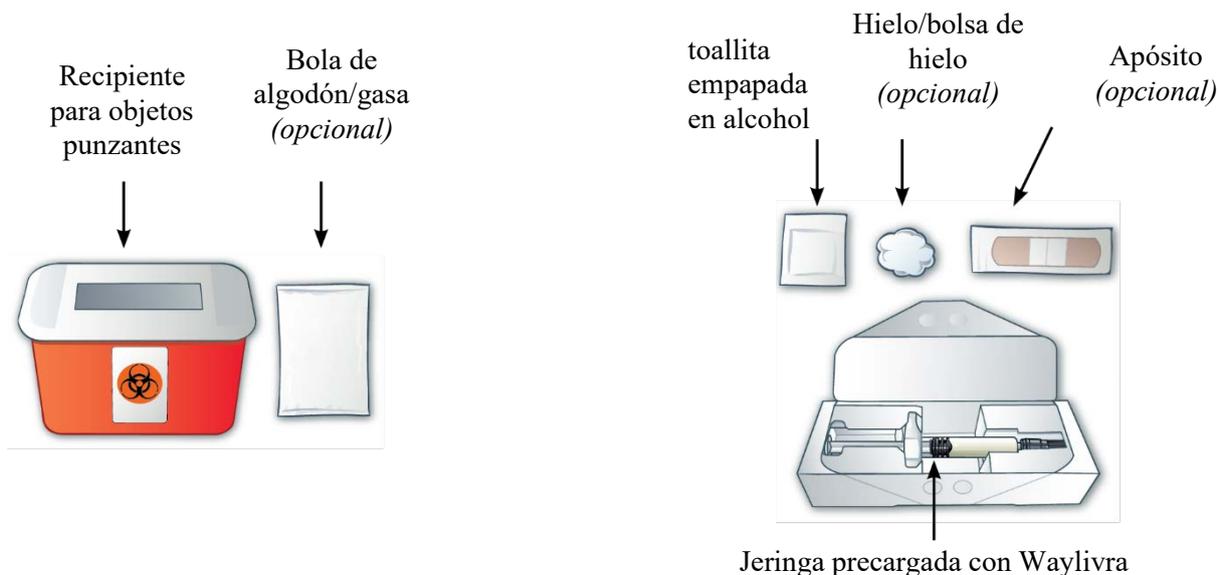


Figura A

2. Deje que la inyección se ponga a temperatura ambiente

Si la jeringa está en la nevera, deje que alcance la temperatura ambiente sacándola de la nevera al menos 30 minutos antes de la inyección.

Si el líquido inyectado está frío puede causar reacciones en la zona de inyección como dolor, enrojecimiento o hinchazón.

No caliente la jeringa de ninguna otra forma, ni en el microondas ni con agua caliente.



Figura B

3. Compruebe la fecha de caducidad

Compruebe la fecha de caducidad en la caja.

La fecha de caducidad que figura en el envase se refiere a la vida del medicamento cuando está refrigerado.

La primera vez que se saque el envase de la nevera, deberá anotar la fecha en el espacio indicado en la caja.

No use Waylivra si se ha pasado la fecha de caducidad ni si lleva más de 6 semanas a temperatura ambiente. Contacte con su médico o a su farmacéutico para obtener un medicamento nuevo.

4. Saque la jeringa e inspeccione el medicamento

Abra la caja y saque la jeringa, sujétela por el cilindro y tire de ella hasta sacarla (Figura C).

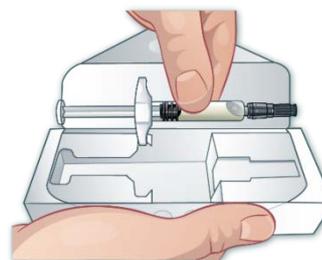


Figura C

Observe el líquido de la jeringa. Debe ser transparente a color amarillo pálido. Es normal ver una burbuja de aire grande (Figura D).

No intente eliminar la burbuja antes de la inyección. No pasa nada si se inyecta la solución con la burbuja.

No use la jeringa precargada si el líquido se ve turbio o si presenta partículas flotantes.

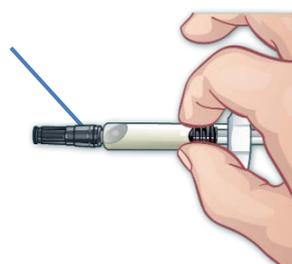


Figura D

5. Elija una zona de inyección

Si se va a autoadministrar:

Abdomen – Se muestran las zonas del abdomen, excepto los 5 cm que rodean al ombligo.

Muslos – Se muestran las caras delantera y media (Figura E).

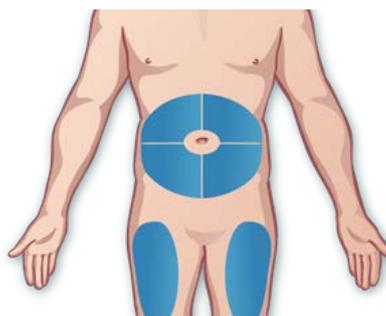


Figura E

Si le administra la inyección un cuidador, además de estas dos zonas podrá poner la inyección en:

Brazos – Parte de atrás del brazo, como se muestra (Figura F).

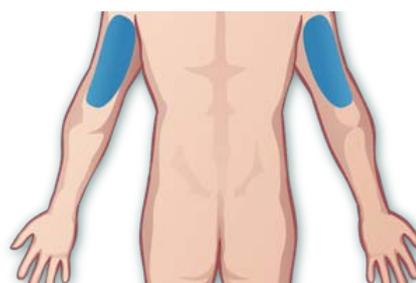


Figura F

Para todas las inyecciones:

Vaya rotando las zonas de inyección.

Evite inyectar en la cintura: la ropa puede rozar o presionar la zona de la inyección.

No inyecte en tatuajes, lunares, cicatrices, marcas de nacimiento, cardenales, erupciones ni zonas de piel dolorosas a la palpación, enrojecidas, duras, dañadas, quemadas o inflamadas.

Si no está seguro de dónde debe poner la inyección, hable con su profesional sanitario.

Inyección

6. Prepare la zona de inyección

Limpie la zona elegida con algodón empapado en alcohol (Figura G).

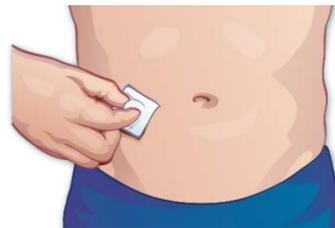


Figura G

7. Quite el protector de la jeringa

Quite el protector de la jeringa sujetando el cilindro de esta sin que la aguja le apunte a usted y sacando el protector de un tirón (Figura H).

Puede que haya una gota de líquido en la punta de la aguja. Es normal.

No sujete el émbolo ni su apoyo cuando retire el protector de aguja.

No use la jeringa precargada si la aguja parece dañada.

No use la jeringa precargada si se le cae después de retirar el protector de la jeringa.

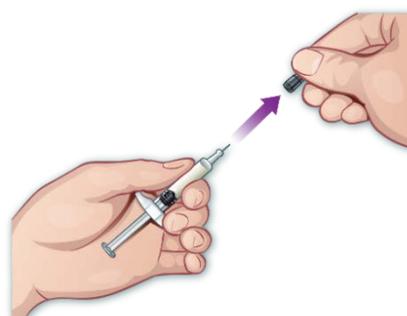


Figura H

8. Pellizque la piel

Pellizque la piel que rodea la zona de inyección con la mano libre (Figura I).



Figura I

9. Clave la aguja

Introduzca la aguja en la zona de inyección con un movimiento rápido y firme, sin tocar el apoyo del émbolo. La aguja se debe introducir formando un ángulo de 45 grados con la superficie de la piel (Figura J).



Figura J

10. Inyecte Waylivra

Inyecte el líquido sujetando la jeringa con el pulgar en el émbolo, y **empújelo despacio** hasta el final de su recorrido, hasta que la jeringa quede completamente vacía (Figuras K y L).

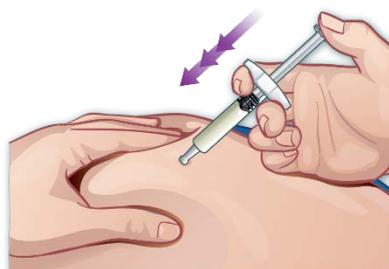


Figura K



Figura L

11. Retire la aguja

Retire la aguja de la zona de inyección tirando en el mismo ángulo con el que la introdujo (Figura M).

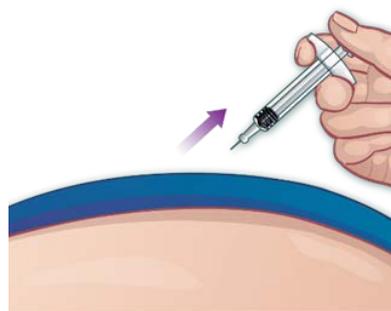


Figura M

Después de la inyección

12. Deseche la jeringa usada en un contenedor para objetos punzantes

Inmediatamente después de la inyección, deshágase de la jeringa utilizada como le indique su profesional sanitario, normalmente en contenedores para desechar

objetos punzantes (Figura N) siguiendo los siguientes pasos.

Tire el protector de la aguja después de la inyección.

No vuelva a tapar a la jeringa.

Si no dispone de un contenedor para desechar objetos punzantes, puede tirarlo a un recipiente de su casa si:

- está hecho de plástico resistente,
- puede cerrarse con una tapa hermética y que sea resistente a los pinchazos, de forma que los objetos punzantes no puedan salirse,
- está en vertical y es estable durante el uso,
- es a prueba de fugas,
- está correctamente etiquetado avisando que contiene residuos peligrosos.



Figura N

Cuando el contenedor para desechar objetos punzantes esté casi lleno, debe seguir las directrices locales para deshacerse de él de forma segura. Puede haber normativa local sobre cómo deshacerse de las agujas y de las jeringas utilizadas. Pregunte a su farmacéutico o consulte la página web de la autoridad sanitaria pública local (en su caso) si desea conocer más detalles sobre cómo deshacerse de los objetos punzantes en su localidad.

No tire su contenedor para desechar objetos punzantes a la basura.

No recicle su contenedor para desechar objetos punzantes usados.

Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera del alcance de los niños y de las mascotas.

13. Tratamiento de la zona de inyección

Si sale sangre por donde ha inyectado, presione un poco la zona con la bola de algodón estéril o con la gasa y el apósito, si fuera necesario (Figura O).

No frote la zona después de la inyección.



Figura O

También puede aplicar hielo en la zona de inyección para reducir el dolor, el enrojecimiento o la molestia (Figura P).



Figura P

Conservación

Información sobre la conservación

La primera vez que le den Waylivra debe conservar las jeringas precargadas en su envase en la nevera (entre 2 °C y 8 °C)

Waylivra se puede conservar a temperatura ambiente (entre 8 °C y 30 °C) en la caja protegida de la luz durante 6 semanas como máximo. Durante estas 6 semanas este medicamento se puede conservar a temperatura ambiente o en la nevera.

No congelar la jeringa precargada de Waylivra.

No sacarla del envase ni quitar el protector de aguja hasta esté listo para la inyección.

Deseche este medicamento de inmediato si no lo ha utilizado en las 6 semanas siguientes a la primera vez que lo sacó de la nevera. Para estar seguro, consulte la fecha que haya anotado en la caja.