

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Waylivra 285 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung enthält 200 mg Volanesorsen-Natrium, entsprechend 190 mg Volanesorsen.

Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält 285 mg Volanesorsen in 1,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung (Injektion).  
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert um 8 und einer Osmolarität von 363–485 mosmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Die Anwendung von Waylivra ist angezeigt für die unterstützende Behandlung neben einer Diät bei erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigter Familiäres Chylomikronämie Syndrom (FCS) und einem hohen Risiko für Pankreatitis, bei denen das Ansprechen auf eine Diät und eine triglycerid-senkende Therapie unzureichend war.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung  
Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit FCS hat. Bevor die Verabreichung von Waylivra begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen von Hypertriglyceridämie (z.B. nicht kontrollierter Diabetes, Hypothyreose) ausgeschlossen oder angemessen behandelt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 285 mg in 1,5 ml Injektionslösung, die über 3 Monate einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Nach 3 Monaten ist die Dosisfrequenz auf 285 mg alle 2 Wochen zu reduzieren.

Bei Patienten mit einer Abnahme der Serumtriglyceride < 25 % oder wenn nach 3 Monaten Behandlung mit Volanesorsen 285 mg pro Woche keine Serumtriglyceridwerte unter 22,6 mmol/l erreicht werden, muss die Behandlung jedoch abgesetzt werden.

Nach 6 Monaten Behandlung mit Volanesorsen sollte eine Erhöhung der Dosisfrequenz auf 285 mg pro Woche in Betracht gezogen werden, wenn laut betreuendem erfahrenen Facharzt das Ansprechen der Triglyceridabnahme im Serum als unzureichend bewertet wurde und unter der Be-

dingung, dass die Thrombozytenzahlen im Normalbereich liegen. Wenn die höhere Dosis von 285 mg einmal wöchentlich nach 9 Monaten keine signifikante zusätzliche Triglyceridabnahme bewirkt, sollte die Dosis der Patienten wieder auf 285 mg alle 2 Wochen herabgesetzt werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, die Injektionen in dem vom Arzt festgelegten Zeitabstand stets am gleichen Wochentag vorzunehmen.

Falls eine Dosis versäumt und dies innerhalb von 48 Stunden bemerkt wird, muss der Patient die versäumte Injektion so schnell wie möglich nachholen. Falls er sein Versäumnis nicht innerhalb von 48 Stunden bemerkt, ist die versäumte Dosis auszulassen und die nächste Injektion zum planmäßigen Zeitpunkt vorzunehmen.

**Thrombozytenkontrolle und Dosisanpassungen**

Vor Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden. Wenn die Thrombozytenzahl unter  $140 \times 10^9/l$  liegt, muss ungefähr eine Woche später zur Kontrolle eine weitere Bestimmung vorgenommen werden. Wenn die Thrombozytenzahl bei einer zweiten Bestimmung unter  $140 \times 10^9/l$  bleibt, darf die Therapie mit Waylivra nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nach Therapiebeginn muss die Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von den ermittelten Werten mindestens alle zwei Wochen kontrolliert werden.

Die Therapiedurchführung und -überwachung ist entsprechend den Laborwerten anzupassen, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Jegliche Wiederaufnahme der Therapie nach einer Pause oder Unterbrechung aufgrund einer schweren Thrombozytopenie ist sorgfältig abzuwägen, auch wenn die Thrombozytenwerte wieder  $\geq 100 \times 10^9/l$  liegen. Nach einem Therapieabbruch sollte vor der Wiederaufnahme ein Hämatologe konsultiert werden.

**Besondere Patientengruppen**

**Ältere Patienten**

Für ältere Menschen ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich. Es liegen nur begrenzte klinische Daten von Patienten ab 65 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung nicht belegt und diese Patienten sollten engmaschig beobachtet werden.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Das Arzneimittel wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion geprüft. Es wird nicht über das hepatische Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert, daher sind Dosisanpassungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz vermutlich nicht erforderlich.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung geeignet. Es darf nicht intramuskulär oder intravenös injiziert werden.

Die Fertigspritzen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Vor der Anwendung muss Waylivra einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar und farblos bis leicht gelblich sein. Wenn sie trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf sie nicht zur Injektion verwendet werden und das Arzneimittel muss an die Apotheke zurückgegeben werden.

Die erste vom Patienten oder einer Pflegeperson verabreichte Injektion sollte unter Anleitung einer qualifizierten medizinischen Fachkraft vorgenommen werden. Die Patienten bzw. Pflegepersonen sind in der Anwendung des Arzneimittels entsprechend den Vorgaben in der Patienteninformation zu schulen.

Die Fertigspritzen sollten vor der Injektion Raumtemperatur annehmen. Dafür werden sie mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus der Kühlung (2–8 °C) genommen. Sonstige Methoden zum Aufwärmen sollten nicht verwendet werden. Dass die Fertigspritze eine sichtbare Luftblase enthält, ist normal. Versuchen Sie nicht, diese Luftblase zu entfernen.

**Tabelle 1. Empfehlungen zur Durchführung und Überwachung der Therapie mit Waylivra**

Thrombozytenzahl (Zellen/ $\mu$ l)	Dosis (285 mg Fertigspritze)	Kontrollhäufigkeit
Normal ( $\geq 140$ )	Anfangsdosis: Wöchentlich Nach 3 Monaten: alle 2 Wochen	alle 2 Wochen
100 bis 139	Alle 2 Wochen	wöchentlich
75 bis 99	$\geq 4$ Wochen Pause, Wiederaufnahme alle 2 Wochen, wenn Thrombo $\geq 100 \times 10^9/l$	wöchentlich
50 bis 74 <sup>a</sup>	$\geq 4$ Wochen Pause, Wiederaufnahme alle 2 Wochen, wenn Thrombo $\geq 100 \times 10^9/l$	alle 2–3 Tage
Weniger als 50 <sup>a,b</sup>	Behandlung absetzen; Glucocorticoide empfohlen	Täglich

<sup>a</sup> Siehe Abschnitt 4.4 zu Empfehlungen hinsichtlich der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern/NSAR/Antikoagulanzen.

<sup>b</sup> Die Konsultation durch einen Hämatologen ist für die Nutzen/Risiko-Abwägung einer möglichen weiteren Behandlung mit Volanesorsen erforderlich

Es ist wichtig, für die Injektion abwechselnd verschiedene Stellen zu verwenden. Mögliche Injektionsbereiche sind der Bauch, die Oberschenkel und die Außenseiten der Oberarme. Bei einer Injektionsstelle am Oberarm muss die Injektion von einer anderen Person durchgeführt werden. Im Bereich der Gürtellinie oder an anderen Stellen, an denen Druck oder Reibung durch die Kleidung entstehen kann, sollten keine Injektionen vorgenommen werden. Das Arzneimittel darf nicht in tätowierte Hautbereiche, Pigmentmale, Muttermale, Hämatome, Exantheme oder Hautbereiche, die empfindlich, gerötet, verhärtet, geprellt, verbrannt, entzündet oder nicht intakt sind, injiziert werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Chronische oder ursächlich unklare Thrombozytopenie. Bei Thrombozytopenie (Thrombozyten  $< 140 \times 10^9/l$ ) darf die Therapie nicht eingeleitet werden.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Thrombozytopenie

Unter Waylivra kommt es bei Patienten mit FCS sehr häufig zu einem Abfall der Thrombozytenzahl bis hin zur Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit geringem Körpergewicht (unter 70 kg) sind möglicherweise besonders gefährdet, eine Thrombozytopenie zu entwickeln. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel müssen Patienten mit FCS daher engmaschig auf Thrombozytopenien untersucht werden (siehe Abschnitt 4.2). Empfehlungen zur Anpassung der Häufigkeit von Kontrollen und der Dosierung sind in Tabelle 1 zusammengestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einer Thrombozytenzahl unter  $75 \times 10^9/l$  sollte erwogen werden, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR und Antikoagulantien abzusetzen. Bei Werten unter  $50 \times 10^9/l$  müssen diese Arzneimittel definitiv abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ihren Arzt zu informieren, wenn sie Anzeichen von Blutungen feststellen, beispielsweise Petechien, spontane Hämatome, Hyposphagma oder sonstige ungewöhnliche Blutungen (einschl. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Stuhl oder ungewöhnlich starke Menstruationsblutungen), Nackensteifigkeit, untypische starke Kopfschmerzen oder auffällig lang anhaltende Blutungen.

##### LDL-Cholesterin-Spiegel

Unter der Behandlung mit Waylivra kann der LDL-Cholesterin-Spiegel ansteigen, bleibt aber in der Regel im Normalbereich.

##### Renale Toxizität

Nach Anwendung von Volanesorsen und anderen subkutan oder intravenös injizierten Antisense-Nukleotiden wurden renotoxische Wirkungen festgestellt. Es wird empfohlen, vierteljährlich routinemäßig einen Nachweis auf Nephrotoxizität mittels Urinstreifen durchzuführen. Bei einem positiven Ergebnis muss eine umfassendere Untersuchung der Nierenfunktion, einschließlich

Serum-Kreatinin und einer 24-Stunden-Sammlung zur Quantifizierung der Proteinurie und zur Beurteilung der Kreatinin-Clearance durchgeführt werden. Die Behandlung muss abgesetzt werden, wenn eine Proteinurie von  $\geq 500 \text{ mg}/24 \text{ Stunden}$  verzeichnet wird, oder ein Anstieg des Serumkreatinins  $\geq 0,3 \text{ mg}/\text{dl}$  ( $26,5 \mu\text{mol}/l$ ) über dem oberen Grenzwert aufgezeichnet wird, oder die, die nach der CKD-EPI-Gleichung geschätzte Kreatinin-Clearance,  $\leq 30 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  beträgt. Die Behandlung muss auch wegen klinischer Symptome oder Anzeichen einer Niereninsuffizienz abhängig von vorangegangenen bestätigenden Bewertungen abgesetzt werden.

##### Hepatotoxizität

Nach Anwendung anderer subkutan oder intravenös injizierter Antisense-Nukleotide wurden erhöhte Leberenzymwerte festgestellt. Eine Überwachung auf Hepatotoxizität anhand der Bestimmung der Leber- und Bilirubinwerte im Serum sollte vierteljährlich erfolgen. Die Behandlung muss abgesetzt werden, wenn ein einziger Anstieg in ALT oder AST  $> 8 \times \text{ULN}$  (oberer Grenzwert des Normbereichs) vorliegt oder ein Anstieg  $> 5 \times \text{ULN}$  über  $\geq 2$  Wochen anhält oder ein geringer Anstieg von ALT oder AST in Verbindung mit einem Gesamtbilirubinwert  $> 2 \times \text{ULN}$  oder INR  $> 1,5$  festgestellt wird.

##### Immunogenität und Entzündung

Es gab keine Hinweise auf ein verändertes Sicherheitsprofil oder eine veränderte klinische Reaktion, die mit dem Auftreten von Antikörpern gegen Medikamente in Verbindung stand. Bei Verdacht auf die Bildung von Antikörpern gegen Medikamente mit klinisch signifikanter Wirkung, wenden Sie sich an den Inhaber der Marktzulassung, um eine Antikörperbestimmung zu diskutieren.

Die Kontrolle auf Entzündungen sollte mit Hilfe einer vierteljährlichen Bestimmung der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) erfolgen.

##### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Einzeldosis à 285 mg, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen zwischen Volanesorsen und Arzneimitteltransportern sowie Substraten, Induktoren oder Inhibitoren der Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind nicht zu erwarten. Ob die Absenkung des Triglyzeridspiegels durch Volanesorsen und die daraus eventuell resultierende Verminderung inflammatorischer Vorgänge zu einer Normalisierung der CYP-Enzym-Expression führt, ist nicht bekannt.

In klinischen Studien wurde Volanesorsen gemeinsam mit Fibraten und Fischöl angewendet, ohne dass sich Auswirkungen auf die Pharmakodynamik und -kinetik ergaben. Im Rahmen der klinischen Entwick-

lung wurden keine auf Arzneimittelinteraktionen zurückzuführende Nebenwirkungen gemeldet. Die Datengrundlage ist allerdings begrenzt.

Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung des Arzneimittels mit Alkohol oder potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln (wie z.B. Paracetamol) sind nicht bekannt. Falls Anzeichen einer Lebertoxizität festgestellt werden, sollte die Anwendung der hepatotoxischen Arzneimittel beendet werden.

##### Antithrombotika und Thrombozytenhemmer

Es ist nicht bekannt, ob das Blutungsrisiko erhöht wird, wenn Volanesorsen zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die Blutgerinnung hemmen oder die Thrombozytenzahl vermindern bzw. die Thrombozytenfunktion beeinflussen können. Bei einer Thrombozytenzahl unter  $75 \times 10^9/l$  sollte erwogen werden, Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR und Antikoagulantien abzusetzen, und bei Werten unter  $50 \times 10^9/l$  müssen diese Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Volanesorsen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte Schädigungen auf die Reproduktionsfähigkeit schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung des Arzneimittels während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

In präklinischen Studien wurden sehr geringe Mengen von Volanesorsen in der Milch säugender Mäuse gefunden. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Studien zeigen ebenfalls, dass Volanesorsen in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wurde (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit des Arzneimittels wird es als unwahrscheinlich angesehen, dass diese geringen Konzentrationen in der Muttermilch zu einer systemischen Exposition durch das Säugen führen.

Inwieweit Volanesorsen oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt.

Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Waylivra verzichtet bzw. die Behandlung mit Waylivra unterbrochen werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

##### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Mäusen hatte Volanesorsen keinen Einfluss auf die Fertilität.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Volanesorsen hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
In den klinischen Studien mit FCS-Patienten wurden als Nebenwirkungen am häufigsten ein Abfall der Thrombozyten (bei 40 % der Patienten in den zulassungsvorbereitenden Studien; siehe Abschnitt 4.4) und Reaktionen an Injektionsstellen (bei 82 % der Patienten) gemeldet.

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Arzneimittelreaktionen

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen aus den Phase-III-Studien zusammengefasst, in denen Patienten mit FCS Volanesorsen subkutan erhielten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind nach der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Thrombozytopenie**

In der zulassungsvorbereitenden Phase-III-Studie (APPROACH) wurde ein bestätigter Abfall der Thrombozytenzahl unter den Normalbereich ( $140 \times 10^9/l$ ) bei 75 % der mit Volanesorsen und 24 % der mit Placebo behandelten FCS-Patienten beobachtet. Ein bestätigter Abfall unter  $100 \times 10^9/l$  trat bei 47 % der mit Volanesorsen behandelten Patienten und 0 % der Placebo-Patienten auf. In der Studie APPROACH und der unverbündeten Folgestudie CS7 brachen 3 Patienten mit Thrombozytenzahlen  $< 25 \times 10^9/l$ , 2 Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen  $25 \times 10^9/l$  und  $50 \times 10^9/l$  und 5 Patienten mit Thrombozytenzahlen zwischen  $50 \times 10^9/l$  und  $75 \times 10^9/l$  die Therapie aufgrund des Thrombozytenabfalls ab. Keiner dieser Patienten hatte ein bedeutendes Blutungsereignis und bei allen normalisierten sich die Thrombozytenzahlen nach Absetzen des Arzneimittels sowie ggf. einer Glukokortikoidtherapie (mit medizinischer Indikation) wieder.

**Immunogenität**

In den klinischen Phase-III-Studien (CS16 und APPROACH) fiel der Arzneimittelantikörpernachweis während der 6- bzw. 12-monatigen Therapie bei 16 % bzw. 30 % der Patienten positiv aus. Mit dem Nachweis von Arzneimittelantikörpern war keine Veränderung des Sicherheitsprofils oder des klinischen Ansprechens verbunden, soweit dies anhand der begrenzten Langzeitdaten ausgesagt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

**Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen in klinischen Studien mit FCS-Patienten (n = 86)**

Organsystem/ Klasse	Sehr häufig (n, %)	Häufig (n, %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie (10, 12 %)	Leukopenie (2, 2 %) Eosinophilie (1, 1 %) Immunthrombozytopenische Purpura (1, 1 %) spontane Hämatombildung (1, 1 %)
Erkrankungen des Immunsystems		Impfreaktion (3, 3 %) Hypersensitivität (1, 1 %) Serumkrankheitsähnliche Reaktion (1, 1 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus (1, 1 %)
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit (1, 1 %)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen (8, 9 %) Hypästhesie (1, 1 %) Präsynkope (1, 1 %) Retinale Migräne (1, 1 %) Synkope (2, 2 %) Schwindelgefühl (1, 1 %) Tremor (1, 1 %)
Augenerkrankungen		Konjunktivale Blutung (1, 1 %) Verschwommensehen (1, 1 %)
Gefäßerkrankungen		Hämatombildung (3, 3 %) Hypertonie (1, 1 %) Blutung (1, 1 %) Hitzewallungen (1, 1 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis (3, 3 %) Husten (1, 1 %) Dyspnoe (2, 2 %) Verstopfte Nase (1, 1 %) Pharynxödem (1, 1 %) Giemen (1, 1 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit (8, 9 %) Diarrhö (4, 5 %) Mundtrockenheit (1, 1 %) Zahnfleischbluten (1, 1 %) Mundschleimhautblutung (1, 1 %) Speicheldrüsenvergrößerung (1, 1 %) Erbrechen (4, 5 %) Bauchschmerzen (4, 5 %) Blähungen (1, 1 %) Dyspepsie (1, 1 %) Gingivasschwellung (1, 1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem (4, 5 %) Pruritus (4, 5 %) Urtikaria (3, 3 %) Verstärktes Schwitzen (2, 2 %) Hautausschlag (3, 3 %) Petechien (1, 1 %) Ekchymosen (1, 1 %) Nachtschweiß (1, 1 %) Papel (1, 1 %) Hypertrophie der Haut (1, 1 %) Gesichtsschwellung (1, 1 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Myalgien (8, 9 %) Arthralgien (6, 7 %) Gliederschmerzen (5, 6 %) Arthritis (2, 2 %) Rückenschmerzen (2, 2 %) Muskuloskeletale Schmerzen (2, 2 %) Nackenschmerzen (2, 2 %) Muskelkrämpfe (1, 1 %) Gelenksteife (1, 1 %) Myositis (1, 1 %) Kieferschmerzen (1, 1 %) Polymyalgia rheumatica (1, 1 %)

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Organsystem/ Klasse	Sehr häufig (n, %)	Häufig (n, %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie (1, 1 %) Proteinurie (1, 1 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hautrötung an der Injektionsstelle (67, 78 %) Schmerzen an der Injektionsstelle (38, 44 %) Blässe an der Injektionsstelle (37, 43 %) Schwellung an der Injektionsstelle (25, 29 %) Juckreiz an der Injektionsstelle (22, 26 %) Hautverfärbung an der Injektionsstelle (19, 22 %) Verhärtung der Injektionsstelle (17, 20 %) Blauer Fleck an der Injektionsstelle (10, 12 %) Ödem an der Injektionsstelle (10, 12 %)	Asthenie (8, 9 %) Abgeschlagenheit (8, 9 %) Hämatom an der Injektionsstelle (7, 8 %) Reaktion an der Injektionsstelle (6, 7 %) Urtikaria an der Injektionsstelle (5, 6 %) Überwärmung der Injektionsstelle (5, 6 %) Schüttelfrost (5, 6 %) Fieber (4, 5 %) Trockene Haut an der Injektionsstelle (4, 5 %) Blutung an der Injektionsstelle (4, 5 %) Hypästhesie an der Injektionsstelle (4, 5 %) Bläschenbildung an der Injektionsstelle (3, 3 %) Unwohlsein (2, 2 %) Hitzegefühl (2, 2 %) Grippeähnliches Krankheitsbild (2, 2 %) Missempfindungen an der Injektionsstelle (2, 2 %) Entzündung an der Injektionsstelle (2, 2 %) Gewebevermehrung an der Injektionsstelle (2, 2 %) Schmerzen (2, 2 %) Parästhesien an der Injektionsstelle (1, 1 %) Schorf an der Injektionsstelle (1, 1 %) Papel an der Injektionsstelle (1, 1 %) Ödem (1, 1 %) Nichtkardiale Thoraxschmerzen (1, 1 %) Blutung an einer Gefäßpunktionsstelle (1, 1 %)
Untersuchungen	Thrombozytenzahl vermindert (34, 40 %)	Serumkreatinin erhöht (1, 1 %) Serumharnstoff erhöht (1, 1 %) Renale Kreatinin-Clearance vermindert (1, 1 %) Transaminasen erhöht (1, 1 %) Leukozytenzahl vermindert (1, 1 %) Hämoglobin vermindert (1, 1 %) Leberenzymwert erhöht (1, 1 %) INR erhöht (1, 1 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kontusion (3, 3 %)

**Reaktionen an der Injektionsstelle**

Lokalreaktionen, definiert als umschriebene Hautreaktionen jeglicher Art an der Injektionsstelle, die mehr als 2 Tage persistieren, traten bei 82 % der mit Volanesorsen behandelten Patienten in der APPROACH-Studie und seiner unverblindeten Folgestudie (CS7) auf. Die meisten dieser Lokalreaktionen verliefen leicht bis mittelschwer und beinhalteten eines oder mehrere der folgenden Symptome: Erythem, Schmerzen, Juckreiz und/oder lokale Schwellung. Lokalreaktionen traten nicht bei allen Injektionen auf und führten in der Studie APPROACH bei einem Patienten zum Studienabbruch.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**  
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-

Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es gibt bisher keine klinischen Erfahrungen mit einer Überdosierung dieses Arzneimittels. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten genau überwacht und bei Bedarf supportiv behandelt werden. Die Symptome einer Überdosierung beschränken sich voraussichtlich auf konstitutionelle Symptome und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle.

Der Nutzen einer Hämodialyse ist wahrscheinlich gering, da Volanesorsen sehr schnell in die Zellen aufgenommen wird.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: {noch nicht zugewiesen}, ATC-Code: {noch nicht zugewiesen}.

Wirkungsmechanismus

Volanesorsen ist ein Antisense-Oligonucleotid, das die Bildung von Apolipoprotein C-III hemmt. Das Protein ApoC-III ist als Regulator sowohl des Triglyzeridstoffwechsels als auch der hepatischen Clearance von Chylomikronen und anderen triglyzeridreichen Lipoproteinen bekannt. Die selektive Bindung von Volanesorsen an die ApoC-III-mRNA (Messenger-RNA) innerhalb der 3'-UTR (untranslated region) an Basenposition 489–508 führt zum Abbau der mRNA. Die Bindung verhindert die Translation des Proteins ApoC-III, beseitigt so einen Inhibitor der Triglyzerid-Clearance und ermöglicht den Abbau über einen LPL-unabhängigen Reaktionsweg.

Pharmakodynamische Wirkungen

**Beeinflussung der Lipidwerte durch Waylivra**

Bei der klinischen Phase-III-Studie APPROACH mit FCS-Patienten reduzierte Waylivra Nüchterntriglyzeride, Gesamtcholesterin, Nicht-HDL-Cholesterin, ApoC-III, ApoB-48 sowie den Triglyzeridanteil der Chylomikronen und erhöhte den LDL-Cholesterin-, HDL-Cholesterin- und ApoB-Spiegel (siehe Tabelle 3 auf Seite 5).

**Kardiale Elektrophysiologie**

Bei einer Arzneimittelkonzentration, die dem 4,1-fachen Spitzenspiegel ( $C_{max}$ ) nach Injektion der maximal empfohlenen Dosis (285 mg s. c.) entsprach, war das frequenz-korrigierte QT-Intervall (QTc) nicht verlängert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

**Die Studie APPROACH mit FCS-Patienten**

In der randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten 52-wöchigen klinischen Multicenter-Studie APPROACH wurde Volanesorsen als subkutane Injektion (285 mg s. c.) bei 66 Patienten mit FCS geprüft (33 Patienten wurden mit Volanesorsen behandelt, 33 mit Placebo). Haupteinschlusskriterien waren die Diagnose einer Familiären Chylomikronämie Syndrom (Hyperlipoproteinämie Typ 1) mit anamnestischem Nachweis einer Chylomikronämie durch Dokumentation eines milchigen Serums oder eines Nüchterntriglyzeridspiegels  $\geq 880$  mg/dl.

Für die Diagnosen FCS musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- a) Bestätigte Homozygotie, Compound- oder doppelte Heterozygotie für bekannte Funktionsverlustmutationen in Genen, die einen Typ 1 verursachen (z. B. LPL, APOC2, GPIIIBP1 oder LMF1).
- b) Post-Heparin-Plasma-LPL-Aktivität  $\leq 20$  % des Normalwertes.

Patienten, die Glybera in den letzten 2 Jahren vor dem Screening nahmen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Neunzehn der 33 Patienten in der Volanesorsen-Gruppe erhielten eine 12-monatige Studientherapie. Dreizehn von ihnen benötigten eine Dosisanpassung/Therapiepause während der Studie. Von den 13 Patienten benötigten 5 eine Therapiepause, 5 eine Dosisanpassung und 3 sowohl eine Therapiepause als auch eine Dosisanpassung.

Das Durchschnittsalter betrug 46 Jahre (Bereich 20–75 Jahre, 5 Patienten  $\geq 65$  Jahre).

45 % der Patienten waren männlich, 80 % waren Weiße, 17 % Asiaten und 3 % Angehörige anderer Ethnien. Der durchschnittliche Body Mass Index lag bei 25 kg/m<sup>2</sup>. 76 % der Patienten hatten eine dokumentierte akute Pankreatitis in der Vorgeschichte, 15 % einen Diabetes mellitus, bei 21 % war in der Vorgeschichte eine Lipaemia retinalis verzeichnet, bei 23 % eruptive Xanthome. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 27 Jahre, bei 23 % der Patienten war keine der bekannten FCS- Genmutationen vorhanden.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie erhielten 55 % der Patienten Lipidsenker (48 % Fibrat, 29 % Fischölpräparate, 20 % HMG-CoA-Reduktase-Hemmer), 27 % erhielten Schmerzmittel, 20 % Thrombozytenaggregationshemmer und 14 % nahmen Nahrungsergänzungsmittel ein. Die Dauertherapie mit Lipidsenkern wurde während der gesamten Studiendauer konstant beibehalten. Die Patienten durften ab 4 Wochen vor dem Screening sowie während der Studie keine Plasmaapherese erhalten. 11 % der Patienten hatten zuvor (durchschnittlich 8 Jahre vor dem Beginn der jetzigen Studie) schon eine Gentherapie (Aliopogene, Tiparvovec) zur Behebung ihres Lipoproteinlipasemangels erhalten. Nach einer 6-wöchigen Einlaufphase mit einer Diät lagen die durchschnittlichen Triglyzerid-Nüchternwerte bei der Ausgangsuntersuchung bei 2209 mg/dl (25,0 mmol/l). Die Einhaltung der Einschränkungen bezüglich Diät und Alkohol wurde durch regelmäßige Beratungsgespräche unterstützt.

Waylivra bewirkte eine statistisch signifikante Reduktion der Triglyzeridspiegel im Vergleich zu Placebo (primärer Wirksamkeitsendpunkt: prozentuale Änderung der Nüchtertriglyzeride zwischen der Ausgangsuntersuchung und Monat 3); in einer Post-hoc-Auswertung zeigte sich außerdem eine geringere Pankreatitis-Inzidenz während der 52-wöchigen Behandlungsphase (Tabelle 4).

Am primären Wirksamkeitsendpunkt betrug der Behandlungseffekt bezüglich der mittleren prozentualen Änderung der Nüchtertriglyzeride -94 % (95 %-KI [-122, -67] %, p < 0,0001). Bei den Patienten, die Volanesorsen erhielten, wurde gegenüber dem Ausgangswert eine Verminderung um -77 % festgestellt (95 %-KI [-97, -56] %) und bei den Placebo-Patienten eine Zunahme um 18 % (95 %-KI [-4, +39] %) (Tabelle 4).

Die lipidsenkende Wirkung trat rasch ein: eine Separation von Placebo war bereits nach 4 Wochen zu sehen, die maximale Wirkung war nach 12 Wochen erreicht und über die 52-wöchige Behandlungsphase wurde eine klinisch und statistisch signifikante Reduktion der Triglyzeridspiegel aufrechterhalten (Abbildung 1 auf Seite 6). Die prozentuale Änderung der Nüchtertriglyzeride im Volanesorsen-Arm unterschied sich nach 3, 6 und 12 Monaten signifikant von der im Placebo-Arm, wobei im Volanesorsen-Arm auch Patienten eingeschlossen waren, die die Behandlung nicht vollständig durchliefen, aber während der gesamten 52-wöchigen Studie zu den Untersuchungen kamen.

**Tabelle 3: Mittlerer Ausgangswert und prozentuale Änderung der Lipidwerte von der Ausgangsuntersuchung bis Monat 3**

Lipidparameter (ApoC-III, ApoB und ApoB-48 in g/l, Cholesterin und Triglyzeride in mmol/l)	Placebo (n = 33)		Volanesorsen 285 mg (n = 33)	
	Ausgangswert	% Änderung	Ausgangswert	% Änderung
Triglyzeride	24,3	+24 %	25,6	-72 %
Gesamtcholesterin	7,3	+13 %	7,6	-39 %
LDL-Cholesterin	0,72	+7 %	0,73	+139 %
HDL-Cholesterin	0,43	+5 %	0,44	+45 %
Nicht-HDL-Cholesterin	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 %
Triglyzeride in Chylomikronen	20	+38 %	22	-77 %

Bezüglich der Stratifikationsfaktoren einer gleichzeitigen Anwendung von Omega-3-Fettsäuren oder Fibraten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Behandlungseffekt.

Weitere Wirksamkeitsdaten zur Änderung der Triglyzeridspiegel sind in Tabelle 5 auf Seite 6 zusammengestellt. Eine klinisch signifikante Reduktion der Triglyzeridspiegel trat bei den meisten der mit Volanesorsen behandelten Patienten ein.

In der Studie APPROACH war die Zahl der Pankreatitiden unter Volanesorsen geringer als unter Placebo (3 Ereignisse bei 4 Patienten von 33 Patienten, die Placebo erhielten vs. 1 Ereignis bei 1 Patient von 33 Patienten, die Volanesorsen erhielten).

Die Analyse der Patienten mit rezidivierenden Pankreatitiden in der Vorgeschichte (≥ 2 Ereignisse in den 5 Jahren vor Studientag 1) ergab eine signifikante Reduktion der Pankreatitisschübe bei den mit Volanesorsen behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe (p = 0,0242). In der Volanesorsen-Gruppe hatte keiner der 7 Patienten, bei denen in den vorausgegangenen 5 Jahren insgesamt 24 Pankreatitisepisoden diagnostiziert worden waren, einen Pankreatitisschub während der 52-wöchigen Studiendauer. In der Placebo-Gruppe traten dagegen bei 3 der 4 Patienten, bei denen in den vorausgegangenen 5 Jahren insgesamt 17 Pankreatitisepisoden diagnostiziert worden waren, insgesamt 4 Pankreatitisschübe während der 52-wöchigen Studiendauer auf.

**Unverblindete Folgestudie mit FCS-Patienten**

In der noch laufenden multizentrischen unverblindeten Phase-III-Folgestudie CS7 wird die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung und Langzeitanwendung von Volanesorsen bei Patienten mit FCS untersucht. Alle in diese Studie aufgenommenen Patienten hatten zuvor entweder an einer der Studien APPROACH und CS16 teilgenommen oder sind neue FCS-Patienten, die die Eignungsuntersuchungen durchlaufen hatten, bevor sie Volanesorsen in einer Dosis von einmal wöchentlich 285 mg oder eine aus Gründen der Sicherheit/Verträglichkeit verminderte, in ihrer Indexstudie festgelegte Dosis erhielten. Insgesamt 67 Patienten wurden behandelt und 50 (74 %) davon befinden sich noch in Behandlung (38 [76 %] Patienten aus der nicht vorbehandelten Gruppe, 9 [18 %] aus der APPROACH- und 3 [6 %] aus der CS16-Volanesorsen-Gruppe). Unter den 50 weiterhin behandelten Patienten wurde bei 8 Patienten eine Therapiepause, bei weiteren 8 Patienten eine Dosisanpassung und bei 29 Patienten eine Therapiepause sowie Dosisanpassung vorgenommen.

Der aktuelle Datenstand der Studie CS7 ist in Tabelle 6 auf Seite 7 dargestellt. Bei den Volanesorsen-Patienten der Studien APPROACH und CS16 betrug die prozentuale Änderung der Nüchtertriglyzeride von der Ausgangsuntersuchung der Indexstudie bis Monat 3 der unverblindeten Folge-

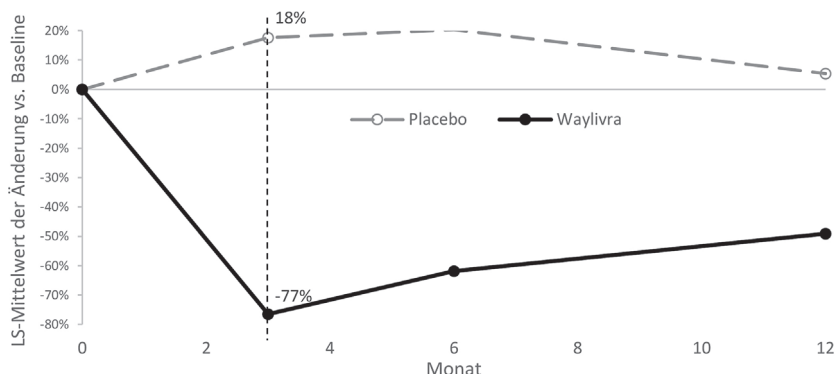
**Tabelle 4: Mittlere Änderung der Nüchtertriglyzeride von der Ausgangsuntersuchung bis Monat 3 in der placebokontrollierten Phase-III-Studie mit FCS-Patienten (APPROACH)**

	Placebo (n = 33)	Volanesorsen 285 mg (n = 33)	Relativer Unterschied der Änderung im Vergleich zu Placebo
% Änderung, LS-Mittelwert [95 %-KI]	+18 % [-4, +39]	-77 % [-97, -56]	-94 %* [-122, -67]
Abs. Änderung, LS-Mittelwert [95 %-KI] mg/dl bzw. mmol/l	+92 [-301, +486] mg/dl +1 [-3, +5] mmol/l	-1.712 [-2.094, -1.330] mg/dl -19 [-24, -15] mmol/l	-1.804 [-2.306, -1.302] mg/dl -20 [-26, -15] mmol/l

\*p < 0,0001 (primärer Wirksamkeitsendpunkt)  
Unterschied = LS-Mittelwert von [%Änderung unter Volanesorsen - %Änderung unter Placebo] (ANCOVA-Modell)

**Abbildung 1: 1 LS-Mittelwert der prozentualen Änderung der Nüchterntriglyzeride in der Phase-III-Studie mit FCS-Patienten (APPROACH)**

Prozentuale Änderung der Nüchterntriglyzeride gegenüber dem Ausgangswert: Patienten ohne fehlende Endpunktdaten, Full Analysis Set



Dargestellt sind die LS-Mittelwerte der prozentualen Änderung der Nüchterntriglyzeride gegenüber dem Ausgangswert, basierend auf den gemessenen Daten.

Unterschied = LS-Mittelwert von [%Änderung unter Volanesorsen – %Änderung unter Placebo] (ANCOVA-Modell)

p-Wert aus dem ANCOVA-Modell: < 0,0001 in Monat 3 (primärer Wirksamkeitsendpunkt), Monat 6 und Monat 12

studie –49,2% bzw. –64,9%. Von der Ausgangsuntersuchung der Indexstudie bis Monat 6 bzw. 12 der Folgestudie betrug die prozentuale Änderung der Nüchterntriglyzeride bei den Volanesorsen-Patienten der Studie APPROACH –54,8% bzw. –35,1%.

**Ältere Patienten**

Im Rahmen der klinischen Prüfung wurden 4 FCS-Patienten im Alter von 65 Jahren in randomisierten, kontrollierten Studien (Phase-II-Studie CS2: 1 Patient, APPROACH: 3 Patienten) sowie 6 Patienten ab 65 Jahren in der unverblindeten Folgestudie (CS7) untersucht. Insgesamt wurden in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit keine Unterschiede zu jüngeren Patienten festgestellt, aber die Daten zur Subpopulation älterer Menschen sind begrenzt.

**Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Volanesorsen (Waylivra) eine Zurück-

stellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Familiären Chylomikronämie Syndrom in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden in der Regel 2 bis 4 Stunden nach der subkutanen Injektion erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Volanesorsen betrug nach einer einmaligen subkutanen Injektion etwa 80% (dürfte jedoch tatsächlich höher sein, da für die Bestimmung die AUC von 0 bis 24 Stunden verwendet wurde und Volanesorsen eine Halbwertszeit von > 2 Wochen hat).

Nach Gabe von einmal wöchentlich 285 mg bei FCS-Patienten wurde bei denjenigen Patienten, die keine Arzneimittelantikörper entwickelten, im Steady State ein geometrischer Mittelwert (Variationskoeffizient) für die C<sub>max</sub> von 8,92 µg/ml (35%), für die AUC<sub>0-168h</sub> von 136 µg·h/ml (38%) und für die C<sub>Tal</sub> von 127 ng/ml (58%) ermittelt. Unter dem alternativen Dosisschema von 285 mg Volanesorsen alle zwei Wochen wurde ein C<sub>Tal,SS</sub> von etwa 58,0 ng/ml sowie vergleichbare C<sub>max</sub> und AUC-Werte wie bei der wöchentlichen Dosisgabe erreicht.

Verteilung

Nach subkutaner Injektion verteilte sich Volanesorsen bei allen untersuchten Spezies rasch und weiträumig in den Geweben. Das Verteilungsvolumen im Steady State (V<sub>SS</sub>) wurde bei FCS-Patienten mit 330 l bestimmt. Volanesorsen unterliegt einer hohen, konzentrationsunabhängigen Plasmaproteinbindung (> 98%).

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Volanesorsen kein Substrat oder Inhibitor von P-GP, BCRP, OATP1B1 und -1B3, BSEP sowie OCT1 und -2 ist.

Biotransformation:

Volanesorsen ist kein Substrat des CYP-Metabolismus. Es wird im Gewebe von Endonukleasen zu kürzeren Oligonukleotiden abgebaut, die dann als Substrate von Exonukleasen weiter verstoffwechselt werden. In der Zirkulation liegt Volanesorsen hauptsächlich in unveränderter Form vor.

*In-vitro*-Studien zeigen außerdem, dass Volanesorsen kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 und kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 ist.

Elimination

Die Elimination erfolgt sowohl durch die Metabolisierung im Gewebe als auch durch renale Exkretion. Die Wiederfindungsrate der Ausgangssubstanz im Urin ist gering: weniger als 3% einer subkutan applizierten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion wiedergefunden. Die Ausgangssubstanz sowie kürzerkettige Metaboliten (Penta-, Hexa- und Heptamere) machten etwa 26% bzw. 55% der im Urin wiedergefundenen Oligonukleotide aus. Nach subkutaner Injektion beträgt die terminale Halbwertszeit etwa 2 bis 5 Wochen.

Bei Tieren erfolgte die Elimination von Volanesorsen sehr langsam und hauptsächlich durch renale Exkretion. Dies zeigt, dass die rasche Plasmaclearance hauptsächlich auf die Aufnahme in die Gewebe zurückzuführen ist. Beim Menschen wurden im Urin sowohl Volanesorsen als auch die kürzeren Oligonukleotid-Metaboliten (überwiegend durch 3'- oder 5'-Deletionen entstandene Heptamer- Metaboliten) nachgewiesen.

Linearität/Nichtlinearität

Die Untersuchung der Pharmakokinetik nach Einzel- und Mehrfachgabe bei gesunden Probanden sowie Patienten mit Hypertriglyzeridämie zeigt, dass die C<sub>max</sub> von Volanesorsen über einen Dosisbereich von 100 bis 400 mg dosisproportional ist, während die AUC in diesem Bereich etwas überproportional zur Dosis zunimmt. Der Steady

**Tabelle 5: Weitere Ergebnisse zu den Änderungen der Triglyzeridspiegel in der Studie APPROACH (primärer Endpunkt Monat 3)**

Parameter in Monat 3 <sup>a</sup>	Placebo (n = 31)	Volanesorsen 285 mg (n = 30)
Prozentsatz der Patienten <sup>b</sup> mit Triglyzeridspiegel < 750 mg/dl (8,5 mmol/l) im Nüchternplasma*	10%	77%
Prozentsatz der Patienten <sup>c</sup> mit ≥ 40% Reduktion der Nüchterntriglyzeride**	9%	88%

<sup>a</sup> Der Endpunkt Monat 3 war definiert als Durchschnittswert der Nüchternmessungen aus Woche 12 (Tag 78) und Woche 13 (Tag 85). Wenn eine der Visiten fehlte, wurde die andere als Endpunkt verwendet.

<sup>b</sup> Als Nenner für die Berechnung der Prozentsätze wurde die Gesamtzahl aller Patienten (Full Analysis Set) der jeweiligen Behandlungsgruppe gewählt, deren Nüchterntriglyzeride bei der Ausgangsuntersuchung ≥ 750 mg/dl (8,5 mmol/l) lagen.

<sup>c</sup> Als Nenner für die Berechnung der Prozentsätze wurde die Gesamtzahl aller Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe gewählt.

\* p = 0,0001

\*\* p < 0,0001

p-Werte aus einer logistischen Regression mit Behandlungsgruppe, Vorhandensein einer Pancreatitis und Begleittherapie mit Omega-3-Fettsäuren und/oder Fibraten als Faktoren sowie den logarithmierten Nüchterntriglyzerid-Ausgangswerten als Kovariable.

Tabelle 6: Verlauf der Nüchterntriglyzeridspiegel (Mittelwert (SD, SEM), mg/dl) in der Studie CS7

Zeitpunkt	Nicht vorbehandelte Gruppe (Ausgangswert der unverblindeten Studie <sup>a</sup> , n = 51)			APPROACH-Volanesorsen (Ausgangswert der Indexstudie <sup>a</sup> , n = 14)			CS16-Volanesorsen (Ausgangswert der Indexstudie <sup>a</sup> , n = 3)		
	n	Messwerte	% Änderung zum CS7-Ausgangs- wert	n	Messwerte	% Änderung zum APPROACH- Ausgangswert	n	Messwerte	% Änderung zum CS16-Ausgangs- wert
Ausgangs- wert <sup>a</sup>	51	2.341 (1.193, 167)	–	14	2.641 (1.228, 328)	–	3	2.288 (1.524, 880)	–
Monat 3	47	804 (564, 82)	–59,8 (37,0, 5,4)	14	1.266 (812, 217)	–49,2 (34,8, 9,3)	3	855 (651, 376)	–64,9 (9,1, 5,3)
Monat 6	49	1.032 (695, 99)	–45,5 (42,8, 6,1)	13	1.248 (927, 257)	–54,8 (23,8, 6,6)	3	1.215 (610, 352)	–43,0 (19,7, 11,4)
Monat 12	39	1.345 (959, 154)	–31,6 (44,6, 7,1)	12	1.670 (1.198, 346)	–35,1 (45,6, 13,2)	3	1.369 (897, 518)	–39,9 (34,1 19,7)
Monat 15	22	1.374 (1.090, 232)	–36,4 (41,0, 8,7)	10	1.886 (1.219, 386)	–26,5 (57,4, 18,1)	0	n. b.	n. b.
Monat 18	9	1.139 (690, 230)	–38,7 (42,1, 14,0)	7	1.713 (1.122, 424)	–38,4 (32,2, 12,2)	0	n. b.	n. b.

<sup>a</sup> Für die nicht vorbehandelten Patienten wurden die Ausgangswerte der unverblindeten Folgestudie CS7 gewählt, für die Volanesorsen-Patienten der Studien APPROACH und CS16 die Ausgangswerte der jeweiligen Indexstudie.  
n. b. = nicht berechnet

State wurde etwa 3 Monate nach dem Beginn der Therapie mit Volanesorsen erreicht. Die Talspiegel zeigten eine Akkumulation (7- bis 14-fach), während die C<sub>max</sub> und AUC nach wöchentlicher subkutaner Injektion im Dosisbereich 200 bis 400 mg wenig bis gar nicht zunahmten. Unter einer Dosis von 50 bis 100 mg wurde eine gewisse Akkumulation für AUC und C<sub>max</sub> beobachtet. Da die vorgesehene Dosis bei 285 mg alle zwei Wochen oder bei wöchentlich 142,5 mg liegt, ist unter klinischen Bedingungen nur mit einer geringfügigen Zunahme der C<sub>max</sub> und AUC nach mehrfacher Gabe zu rechnen.

Besondere Patientengruppen

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Die Ergebnisse einer populationspharmakokinetischen Analyse sprechen dafür, dass eine leichte bis mittelschwere Einschränkung der Nierenfunktion keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die systemische Volanesorsen-Exposition hat. Daten von Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion liegen nicht vor.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Die Pharmakokinetik von Volanesorsen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht bekannt.

**Alter, Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit**

Nach den Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse haben Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Volanesorsen-Exposition. Von Patienten über 75 Jahren sind nur wenige Daten verfügbar.

Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Volanesorsen-Antikörper

Die Ausbildung von Volanesorsen-bindenden Antikörpern erhöht den Gesamttal Spiegel offenbar 2- bis 19-fach.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Gentoxizität, Kanzerogenität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien mit Javaneraffen wurde nach wiederholter Gabe eine dosis- und zeitabhängige Abnahme der Thrombozytenzahlen beobachtet. Diese Abnahme geschah allmählich, sie war selbsterhaltend und führte nicht zu unerwünschten Ereignissen. Bei einzelnen Affen aus der mit dem Arzneimittel behandelten Gruppe wurde bei klinisch relevanten Expositionen bei der Untersuchung nach 9 Monaten eine schwere Thrombozytopenie festgestellt. Eine solche wurde auch in klinischen Studien beobachtet. Die Thrombozytenzahlen fielen dabei nicht abrupt ab, sie erreichten Werte unter 50 × 10<sup>9</sup>/l. Wurde die Behandlung abgebrochen, erholten sich die Thrombozytenzahlen, fielen jedoch bei einigen Affen erneut unter 50 × 10<sup>9</sup>/l ab, nachdem die Therapie wieder aufgenommen wurde. Auch in Nagerstudien mit wiederholten Gaben wurden verminderte Thrombozytenwerte beobachtet. Der Pathomechanismus der beobachteten Thrombozytopenien ist bisher nicht bekannt.

In den nichtklinischen Studien war der Volanesorsen-Spiegel in der Milch laktierender Mäuse sehr niedrig. Die Konzentrationen in der Milch der Mäuse lag mehr als 800-fach unter den wirksamen Gewebekonzentrationen in der Leber der Muttertiere. Aufgrund der schlechten oralen Bioverfügbarkeit von Volanesorsen ist es unwahrscheinlich, dass durch die geringen Konzentrationen in der Muttermilch eine systemische Exposition durch Stillen zustande kommt (siehe Abschnitt 4.6).

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

Das Arzneimittel kann aus der Kühlung genommen und in der Originalverpackung bis zu 6 Wochen lang bei Raumtemperatur (unter 30 °C) aufbewahrt werden. In diesem 6-wöchigen Zeitraum kann es nach Bedarf zwischen Kühlschrank- und Raumtemperatur (bis 30 °C) gehalten werden. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Entnahme aus der Kühlung verwendet worden ist, muss es sofort verworfen werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).  
Nicht einfrieren.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Einzeldosis-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit silikonisiertem Chlorbutylgummistopfen und aufgesteckter Kanüle mit Nadelschutzkappe. Die Spritzenfüllung erlaubt die Abgabe von 1,5 ml Lösung.

Packungen mit einer Fertigspritze oder Bündelpackung mit 4 Fertigspritzen (4 Packungen mit je 1 Fertigspritze).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar und farblos bis leicht gelblich sein. Wenn sie trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf sie nicht zur Injektion verwendet werden und das Arzneimittel muss an die Apotheke zurückgegeben werden. Jede Fertigspritze darf nur einmal verwendet werden und muss dann entsprechend den öffentlichen Regeln in einen Sicherheitsbehälter für spitze/scharfe Gegenstände entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

#### **10. STAND DER INFORMATION**

03.05.2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt