

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

WAYLIVRA 285mg, solution pour injection en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre contient 200 mg de volanesorsen sodique, ce qui équivaut à 190 mg de volanesorsen.

Chaque seringue unidose préremplie contient 300 mg de volanesorsen dans 1,5 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore ou jaunâtre, avec un pH d'environ 8 et une osmolarité de 363 à 485 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

WAYLIVRA est indiqué en complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints du Syndrome d'Hyperchylomicronémie Familial (SHCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de SHCF et rester sous sa supervision. Avant d'instaurer un traitement par WAYLIVRA, les causes secondaires de l'hypertriglycéridémie (p. ex. diabète non maîtrisé, hypothyroïdie) doivent être exclues ou traitées de façon appropriée.

La dose initiale recommandée est de 285 mg dans 1,5 ml, injectée par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 3 mois. Après 3 mois, la fréquence des doses doit être réduite à 285 mg toutes les 2 semaines.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui présentent une réduction du taux de triglycérides <25% ou chez qui l'atteinte d'un taux de triglycérides sériques < 22,6 mmol/L après 3 mois de traitement avec WAYLIVRA dosé à 285 mg par semaine a échoué.

Après 6 mois de traitement avec WAYLIVRA, une augmentation de la fréquence d'administration à 285 mg par semaine peut être considérée si la diminution du taux de triglycérides sériques n'est pas jugée comme suffisante par le prescripteur expérimenté en charge du patient et si le taux de plaquettes se trouve dans des valeurs normales. Si l'augmentation de dose à 285 mg par semaine n'apporte pas de réduction additionnelle significative du taux de triglycérides après 9 mois de traitement, la posologie devra de nouveau passer à 285 mg toutes les 2 semaines.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent réaliser l'injection le même jour de la semaine, en suivant la fréquence d'administration établie par le médecin.

Si une dose a été omise dans les 48 heures, le patient aura pour consigne d'administrer la dose oubliée dès que possible. Si on ne s'en aperçoit pas dans les 48 heures, il faut administrer la dose oubliée à la date de la prochaine injection prévue.

Suivi des plaquettes et adaptation posologique

Avant l'instauration du traitement par Waylivra, la numération plaquettaire doit être mesurée. Si la numération plaquettaire est inférieure à $140 \times 10^9/L$, une autre mesure doit être prise environ une semaine plus tard pour réévaluer la situation. Si la numération plaquettaire reste inférieure à $140 \times 10^9/L$ lors d'une seconde mesure, il ne faut pas initier le Waylivra (voir section 4.3).

Après le début du traitement, les patients doivent faire suivre leur taux de plaquettes toutes les deux semaines.

La posologie doit être corrigée en fonction des valeurs de laboratoire conformément au tableau suivant.

Pour toute interruption ou tout arrêt du traitement d'un patient en raison d'une thrombocytopénie grave, les bénéfices et les risques d'un retour au traitement après retour d'une numération plaquettaire $\geq 140 \times 10^9/L$ doivent être soigneusement étudiés. En cas d'arrêt du traitement, il faut consulter un hématologue avant de reprendre le traitement.

Tableau 1. Suivi et recommandations pour le traitement par Waylivra

Numération plaquettaire ($\times 10^9/L$)	Dose (seringue préremplie 300 mg)	Fréquence de la surveillance plaquettaires
Normal (≥ 140)	Instauration du traitement : Toutes les semaines Après 3 mois : Toutes les 2 semaines	Toutes les 2 semaines
De 100 à 139	Toutes les 2 semaines	Hebdomadaire
De 75 à 99	Suspension du traitement pour au moins 4 semaines. Ré-initiation du traitement après obtention d'un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.	Hebdomadaire
De 50 à $<74^a$	Suspension du traitement pour au moins 4 semaines. Ré-initiation du traitement après obtention d'un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.	Tous les 2 à 3 jours
$<50^{a, b}$	Arrêt du traitement, glucocorticoïdes recommandés	Quotidienne

a : Voir la section 4.4 pour les recommandations concernant l'utilisation des antiplaquettaires, des AINS et des anticoagulants.

b : la consultation d'un hématologue est nécessaire afin d'évaluer le ratio bénéfice/risque de la poursuite éventuelle du traitement avec WAYLIVRA .

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose de départ n'est nécessaire chez les patients âgés. Les données cliniques concernant les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de départ n'est nécessaire pour WAYLIVRA chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. WAYLIVRA n'a pas été étudié et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

WAYLIVRA n'a pas été étudié et doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le médicament n'est pas métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P450 dans le foie ; il est donc peu probable qu'un ajustement posologique soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de WAYLIVRA chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

WAYLIVRA est destiné à un usage sous-cutané. Ne pas administrer par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Chaque seringue préremplie est à usage unique.

WAYLIVRA doit être inspecté visuellement avant l'administration. La solution doit être limpide et incolore ou jaunâtre. Si la solution est trouble ou contient des particules visibles, ne pas injecter le contenu et rapporter le produit à la pharmacie.

La première injection administrée par le patient ou le soignant doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé dûment qualifié. Les patients et/ou les soignants doivent être formés à l'administration de WAYLIVRA conformément à la notice d'information du patient.

La seringue préremplie de WAYLIVRA doit être amenée à température ambiante avant l'injection. Elle doit être sortie du réfrigérateur (2 à 8 °C) au moins 30 minutes avant utilisation. Il ne faut pas utiliser d'autres méthodes de réchauffement. Il est normal de voir une grande bulle d'air. Ne pas essayer de retirer la bulle d'air.

Il est important d'effectuer une rotation des sites d'injection. Les sites d'injection comprennent l'abdomen, la partie supérieure de la cuisse ou l'extérieur du bras. Si l'injection est administrée dans le bras, elle doit être faite par une autre personne. Il faut éviter de réaliser l'injection au niveau de la taille et à d'autres endroits où des pressions ou des frottements dus aux vêtements peuvent se produire. Ne pas injecter WAYLIVRA dans les tatouages, les grains de beauté, les taches de naissance, les ecchymoses, les éruptions cutanées ou les zones où la peau est sensible, rouge, durcie, meurtrie, lésée, brûlée ou enflammée.

Pour consulter les directives relatives à la manipulation et l'élimination du produit, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Thrombocytopénie chronique ou persistante. Ne pas instaurer un traitement par WAYLIVRA chez des patients atteints de thrombocytopénie (numération plaquettaire < 140 000/mm³).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Thrombocytopénie

WAYLIVRA est associé à une réduction du nombre de plaquettes chez les patients atteints de SHCF, ce qui peut entraîner une thrombocytopénie (voir rubrique 4.8). Des patients atteints de SHCF ont également été décrits comme présentant une thrombocytopénie intermittente. Les patients ayant un poids plus faible (inférieur à 70 kg) peuvent être davantage sujets à la thrombocytopénie pendant qu'ils prennent WAYLIVRA. Un suivi attentif de la thrombocytopénie est important pendant le traitement par WAYLIVRA chez les patients atteints de SHCF (voir rubrique 4.2). Les recommandations relatives aux ajustements de la fréquence de suivi et de l'administration de WAYLIVRA sont indiquées dans le tableau 1.

L'arrêt de médicament anti-plaquettaire/AINS/anticoagulants doit être considéré si le taux de plaquettes est < 75 x 10⁹/L. Ces médicaments doivent être arrêtés si le taux est < 50 x 10⁹/L WAYLIVRA (voir rubrique 4.5).

Les patients doivent avoir pour consigne de prévenir immédiatement leur médecin s'ils présentent des signes de saignement, ce qui peut comprendre des pétéchies, des ecchymoses spontanées, des saignements sous-conjonctivaux ou d'autres saignements inhabituels (y compris des saignements de nez, des saignements des gencives, des selles sanglantes ou des saignements menstruels anormalement abondants), une raideur de la nuque, des céphalées intenses atypiques ou tout saignement prolongé.

Taux de LDL-C

Avec le traitement par WAYLIVRA, les taux de LDL-C peuvent augmenter, mais ils demeurent habituellement dans la plage normale.

Toxicité rénale

Une toxicité rénale a été observée après l'administration de WAYLIVRA et d'autres oligonucléotides antisens par voie sous-cutanée et intraveineuse. Il est recommandé d'effectuer une surveillance trimestrielle de la néphrotoxicité au moyen d'une bandelette d'analyse d'urine de routine. Dans le cas d'une évaluation positive, une évaluation plus large de la fonction rénale, y compris la créatinine et un prélèvement sur 24 heures pour quantifier la protéinurie et évaluer la clairance de la créatinine, devrait être effectuée. Le traitement doit être interrompu si : une protéinurie de ≥ 500 mg/24 heures est enregistrée, ou une augmentation de la créatinine sérique $\geq 0,3$ mg/dL ($26,5 \mu\text{mol/L}$) qui est $>\text{LSN}$ est enregistrée, ou si la clairance de la créatinine estimée par l'équation CKD-EPI est ≤ 30 mL/min/ $1,73\text{m}^2$. Il faut également interrompre le traitement pour tout symptôme clinique ou signe d'insuffisance rénale en attendant les évaluations de confirmation précédentes.

Hépatotoxicité

Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées après l'administration d'autres oligonucléotides antisens administrés par voie sous-cutanée et intraveineuse. La surveillance de l'hépatotoxicité par les enzymes hépatiques sériques et la bilirubine devrait être évaluée trimestriellement. Le traitement doit être interrompu s'il y a une seule augmentation du taux d'ALT ou d'AST $> 8 \times \text{LSN}$, ou une augmentation $> 5 \times \text{LSN}$, qui persiste pendant 2 semaines, ou une augmentation moindre du taux d'ALT ou d'AST associée à une bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$ ou $\text{INR} > 1.5$. Le traitement doit également être interrompu en cas de symptômes cliniques ou de signes d'insuffisance hépatique ou d'hépatite.

Immunogénicité et inflammation

Aucun signe de modification du profil d'innocuité ou de la réponse clinique n'a été associé à la présence d'anticorps anti-drogue. Si l'on soupçonne la formation d'anticorps anti-drogue ayant un effet cliniquement significatif, communiquer avec le titulaire de l'autorisation de mise en marché pour discuter de l'analyse des anticorps.

La surveillance de l'inflammation devrait être évaluée au moyen d'une évaluation trimestrielle de la vitesse de sédimentation (VS).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 300 mg ; autrement dit, il est dans l'absolu sans sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

On ne s'attend pas à des interactions pharmacocinétiques d'importance clinique entre WAYLIVRA et les substrats, inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP) et les transporteurs de médicament. Dans les études cliniques, WAYLIVRA a été utilisé en association avec des fibrates et des huiles de poisson sans effet sur la pharmacodynamique ou la pharmacocinétique de Waylivra. Aucun effet indésirable lié à des interactions médicamenteuses n'a été signalé au cours du programme clinique avec Waylivra.

On ne connaît pas les effets de l'administration concomitante de WAYLIVRA avec de l'alcool ou des médicaments connus pour leur potentiel hépatotoxique (p. ex. le paracétamol). Si des signes et symptômes d'hépatotoxicité apparaissent, il faut cesser d'utiliser le médicament hépatotoxique.

Agents antithrombotiques et médicaments susceptibles d'abaisser la numération plaquettaire

On ignore si le risque de saignement est accru par l'utilisation concomitante de WAYLIVRA et d'agents antithrombotiques ou de médicaments pouvant réduire la numération plaquettaire ou nuire à la fonction plaquettaire. L'arrêt des antiplaquettaires, des AINS et des anticoagulants doit être envisagé pour les taux plaquettaires $< 75 \times 10^9/\text{L}$ et le traitement avec ces médicaments doit être arrêté aux taux plaquettaires $< 50 \times 10^9/\text{L}$ (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de WAYLIVRA chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Par mesure de précaution, il ne faut pas utiliser WAYLIVRA pendant la grossesse.

Allaitement

Dans les études non cliniques, les concentrations de WAYLIVRA dans le lait étaient très faibles chez des souris en lactation. Les données de pharmacodynamie et toxicologie disponibles ont montrées un taux d'excrétion très faible de volanesorsen dans le lait (voir section 5.3). En raison de la faible biodisponibilité orale de volanesorsen, on considère qu'il est peu probable que ces faibles concentrations dans le lait entraînent une exposition systémique due à l'allaitement.

On ne sait pas si le WAYLIVRA ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de WAYLIVRA dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Par mesure de précaution, WAYLIVRA ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

La décision d'interrompre l'allaitement maternel ou d'interrompre / éviter de prendre le traitement doit tenir compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur l'effet de WAYLIVRA sur la fertilité humaine n'est disponible.

Le WAYLIVRA n'a eu aucun effet sur la fertilité chez la souris.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

WAYLIVRA n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de SHCF, les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours du traitement ont été une diminution de la numération plaquettaire (voir rubrique 4.4), chez 40 % des patients au cours des études pivotales, et des réactions au point d'injection, chez 82 % des patients.

Tableau résumant les effets indésirables

Le tableau 3 présente les effets indésirables lors de l'étude pivot au cours de laquelle les patients ont reçu WAYLIVRA par voie sous-cutanée.

La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 3 : Résumé des effets indésirables dans l'étude APPROACH menée chez des patients atteints de SHCF (N=86)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (N,%)	Fréquent (N,%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie (10, 12 %)	Leucopénie (2, 2%) Éosinophilie (1, 1 %) Purpura thrombopénique immunitaire (1, 1 %) Hématome spontané (1, 1 %)
Troubles du système Immunitaire		Immunisation (3, 3%) Hypersensibilité (1, 1%) Réaction de type maladie sérique (1, 1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diabète sucré (1, 1 %)
Troubles psychiatriques		Insomnie (1, 1%)
Affections du système nerveux		Céphalées (8, 9%) Hypoesthésie (1, 1 %) Présyncope (1, 1%) Migraines ophtalmiques (1, 1%) Syncope (1, 1%) Tremblements (1, 1%) Vertiges (1, 1%)
Affections oculaires		Hémorragie conjonctivale (1, 1%) Vision floue (1, 1%)
Affections vasculaires		Hématome (1, 1%) Hypertension artérielle (1, 1%) Hémorragie (1, 1%) Bouffée de chaleur (1, 1%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis (3, 3%) Toux (1, 1 %) Dyspnée (2, 2 %) Congestion nasale (1, 1 %) Œdème pharyngé (1, 1 %) Respiration sifflante (1, 1 %)
Affections gastro-intestinales		Nausées (8, 9 %) Diarrhée (4, 5 %) Bouche sèche (1, 1 %) Saignements gingivaux (1, 1 %) Hémorragie buccale (1, 1 %) Hypertrophie de la glande parotide (1, 1 %) Vomissements (4, 5 %) Douleurs abdominales (4, 5%) Distension abdominales (1, 1%) Dyspepsie (1, 1%) Gonflement des gencives (1, 1%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème (4,5 %) Prurit (4,5 %) Urticaire (3,3%) Hyperhidrose (2,2%) Éruptions cutanées (3,3 %) Pétéchies (1,1 %) Ecchymose (1, 1%) Sueurs nocturnes (1, 1%) Papule (1, 1%) Hypertrophie cutanée (1, 1%) Gonflement du visage (1, 1%)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (N,%)	Fréquent (N,%)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie (8,9 %) Arthralgie (6,7 %) Douleurs aux extrémités (5,6%) Arthrite (2,2 %) Douleurs dorsales (2,2 %) Douleurs musculo-squelettiques (2,2 %) Douleurs aux cervicales (2,2%) Spasmes musculaires (1,1%) Raideur articulaire (1, 1%) Myosite (1,1 %) Douleur à la mâchoire (1,1 %) Polymyalgie rhumatismale (1,1%) Troubles
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie (1,1%) Protéinurie (1,1%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au point d'injection (67,78 %) Douleur au point d'injection (38,44 %) Pâleur au point d'injection (37, 43 %) Enflure au point d'injection (25,29 %) Prurit au point d'injection (22,26 %) Décoloration au point d'injection (19, 22%) Induration du site d'injection (17, 20%) Ecchymoses au point d'injection (10, 12 %) Œdème au point d'injection (10, 12 %)	Asthénie (8,9 %) Fatigue (8,9 %) Hématome au point d'injection (7,8 %) Réaction au point d'injection (6,7 %) Urticaire au point d'injection (5,6 %) Chaleur au point d'injection (5,6 %) Refroidissement (5, 6%) Pyrexie (4,5 %) Sécheresse au point d'injection (4,5 %) Hémorragie au point d'injection (4,5 %) Hypoesthésie au point d'injection (4, 5%) Vésicules au point d'injection (3, 3 %) Malaise (2, 2%) Sensation de chaleur (2, 2%) Maladie pseudo-grippale (2, 2 %) Inconfort au point d'injection (2, 2 %) Inflammation au point d'injection (2, 2%) Masse au point d'injection (2,2 %) Douleur (2,2 %) Paresthésie au point d'injection (1, 1%) Gale au point d'injection (1,1 %) Papule au point d'injection (1, 1 %) Œdème (1, 1 %) Douleurs thoraciques non cardiaques (1, 1 %) Hémorragie au site de ponction veineux (1, 1 %)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (N,%)	Fréquent (N,%)
Investigations	Diminution de la numération plaquettaire (34 ,40 %)	Augmentation de la créatinine sanguine (1, 1 %) Augmentation de l'urémie (1, 1 %) Diminution de la clairance rénale de la créatinine (1, 1 %) Augmentation du taux de transaminases (1, 1 %) Diminution du nombre de globules blancs dans le sang (1, 1 %) Diminution de l'hémoglobininémie (1, 1 %) Augmentation des enzymes hépatiques (1, 1 %) Augmentation de l'INR (1, 1 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion (3, 3 %)

Description de certains effets indésirables

Thrombocytopénie

Dans l'étude pivot de phase 3 sur WAYLIVRA menée chez des patients atteints de SHCF (étude APPROACH), on a observé des réductions confirmées du nombre de plaquettes à des numérations en deçà de la normale ($140\,000/\text{mm}^3$) chez 75 % des patients atteints de SHCF traités par WAYLIVRA et 24 % des patients sous placebo ; des réductions confirmées à des numérations inférieures à $100\,000/\text{mm}^3$ ont été observées chez 47 % des patients traités par WAYLIVRA contre aucun patient du bras placebo. Dans l'étude APPROACH et son extension en ouvert, les patients qui ont interrompu le traitement en raison de la numération plaquettaire comprenaient 3 patients dont la numération plaquettaire était inférieure à $25 \times 10^9/\text{L}$, 2 dont la numération plaquettaire se situait entre $25 \times 10^9/\text{L}$ et $50 \times 10^9/\text{L}$ et 5 dont elle était comprise entre $50 \times 10^9/\text{L}$ et $75 \times 10^9/\text{L}$. Aucun de ces patients n'a présenté d'hémorragie majeure et tous sont revenus à une numération plaquettaire normale après l'arrêt du traitement et l'administration de glucocorticostéroïdes lorsque cela était indiqué sur le plan médical.

Immunogénicité

Lors des essais cliniques de phase 3 (COMPASS et APPROACH), 16 % et 30 % des patients traités par WAYLIVRA ont présenté un résultat positif à la recherche d'anticorps anti-médicament au cours des 6 mois et des 12 mois de traitement, respectivement. Aucun signe d'altération du profil de sécurité ou de la réponse clinique n'a été associé à la présence d'anticorps anti-médicament d'après les données limitées à long terme (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection, définies comme étant toute réaction cutanée locale au site d'injection persistant plus de 2 jours, se sont produites après 82 % des patients traités par Waylivra 285 mg. Ces réactions locales étaient généralement légères et comprenaient habituellement au moins 1 des réactions suivantes : érythème, douleurs, prurit ou gonflement localisée. Les réactions au site d'injection ne se produisent pas avec toutes les injections et ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient de l'étude APPROACH.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté selon les modalités prévues dans le PUT.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'expérience clinique de surdosage de WAYLIVRA. En cas de surdosage, les patients doivent être suivis de près et recevoir un traitement symptomatique, le cas échéant.

Il est peu probable que l'hémodialyse soit bénéfique étant donné que WAYLIVRA est rapidement distribué dans les cellules.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : {non encore attribué} Code ATC : {non encore attribué}

Mécanisme d'action

WAYLIVRA est un oligonucléotide antisens conçu pour inhiber la formation de l'apoC-III, une protéine reconnue pour réguler à la fois le métabolisme des triglycérides et la clairance hépatique des chylomicrons et d'autres lipoprotéines riches en triglycérides. La liaison sélective du WAYLIVRA à l'acide ribonucléique messager (ARNm) de l'apoC-III dans la région non traduite 3' à la position de paires de bases 489-508 entraîne la dégradation de l'ARNm. Cette liaison empêche la traduction de la protéine apoC-III, éliminant ainsi un inhibiteur de la clairance des triglycérides et facilitant le métabolisme par une voie indépendante de la lipoprotéine lipase (LPL).

Effets pharmacodynamiques

Effets de WAYLIVRA sur les paramètres lipidiques

Dans l'étude APPROACH, l'étude clinique de phase 3 sur WAYLIVRA menée chez des patients atteints de SHCF, WAYLIVRA a réduit les taux de triglycérides à jeun, de cholestérol total, de cholestérol non-HDL, d'apoC-III, d'apoB-48 et de triglycérides sous forme de chylomicrons, et a augmenté les taux de LDL-C, d'HDL-C et d'apoB (voir tableau 4).

Tableau 4 : Valeurs de référence moyennes et variation en pourcentage des paramètres lipidiques entre le point de départ et la mesure d'évaluation principale (mois 3)

Paramètre lipidique (g/l pour apoC-III, apoB, apoB-48 ; mmol/l pour le cholestérol, les triglycérides)	Placebo (N = 33)		WAYLIVRA 285 mg (N = 33)	
	Valeur de référence	Variation en %	Valeur de référence	Variation en %
Triglycérides	24,3	+24 %	25,6	-72 %
Cholestérol total	7,3	+13 %	7,6	-39 %
LDL-C	0,72	+7 %	0,73	+139 %
HDL-C	0,43	+5 %	0,44	+45 %
Cholestérol non 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 %
Triglycérides sous forme de chylomicrons	20	+38 %	22	-77 %

Électrophysiologie cardiaque

À une concentration en médicament égale à 4,1 fois la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du médicament à la dose maximale recommandée (300 mg par injection sous-cutanée), WAYLIVRA n'a pas prolongé l'intervalle QT corrigé (QTc) pour la fréquence cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude APPROACH chez des patients atteints de SHCF

L'étude APPROACH est un essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, d'une durée de 52 semaines, mené auprès de patients atteints de SHCF. Il a porté sur 66 patients atteints de SHCF et a évalué WAYLIVRA à la dose de 300 mg administrée par injection sous-cutanée (33 patients traités par WAYLIVRA et 33 patients sous placebo).

Les principaux critères d'inclusion étaient un diagnostic de SHCF (hyperlipoprotéinémie de type 1) en combinaison avec des antécédents de chylomicronémie mis en évidence par la documentation du sérum lactescent ou de la mesure de la TG à jeun ≥ 880 mg/dl.

Diagnostic de SHCF avec documentation requise d'au moins un des éléments suivants :

- a) Homozygote confirmé, hétérozygote composé ou hétérozygote double pour les mutations connues de la perte de fonction dans les gènes responsables de la maladie de type 1 (tels que LPL, APOC2, GPIHBP1, ou LMF1)
- b) Activité plasmatique LPL post-héparine de $\leq 20\%$ de la normale.

Les patients prenant Glybera dans les deux années précédant le dépistage ont été exclus de l'étude.

Dix-neuf des 33 patients du groupe WAYLIVRA ont terminé les 12 mois de traitement à l'étude. Treize de ces patients ont effectué un ajustement posologique ou une suspension de traitement pendant l'étude.

La moyenne d'âge était de 46 ans (entre 20 et 75 ans ; 5 patients ≥ 65 ans) ; 45 % étaient des hommes ; 80 % étaient blancs, 17 % étaient asiatiques et 3 % avaient une autre origine ethnique. L'indice de masse corporelle moyen était de 25 kg/m². Des antécédents documentés de pancréatite aiguë ont été signalés chez 76 % des patients, et des antécédents de diabète chez 15 % d'entre eux ; 21 % des patients présentaient des antécédents attestés de lipémie rétinienne et 23 % des patients présentaient des antécédents de xanthome éruptif. L'âge médian au moment du diagnostic était de 27 ans, 23 % des patients ne présentant pas de mutation génétique connue du SHCF.

Au début de l'étude, 55 % des patients suivaient des traitements hypolipidémiants (48 % par des fibrates, 29 % par des huiles de poisson, 20 % par des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase), 27 % étaient sous analgésiques, 20 % prenaient des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et 14 % des compléments alimentaires. Les traitements hypolipidémiants de fond sont demeurés constants tout au long de l'étude. Il était interdit aux patients de recevoir une aphérèse plasmatique dans les 4 semaines précédant la sélection ou pendant l'étude ; 11 % des patients avaient déjà reçu une thérapie génique pour un déficit en lipoprotéine lipase (c.-à-d. l'alipogène tiparvovec), en moyenne 8 ans avant le début de l'étude. Après une période de pré-inclusion sous régime diététique de 6 semaines, le taux moyen de triglycérides à jeun au départ était de 2 209 mg/dl (25,0 mmol/l). L'observance du régime diététique et de la restriction de la consommation d'alcool était renforcée par des séances de conseils périodiques au cours de l'étude.

Une analyse a posteriori a montré que WAYLIVRA a permis une réduction statistiquement significative des taux de triglycérides par rapport au placebo à la mesure d'évaluation principale de l'efficacité, définie comme la variation en pourcentage par rapport au niveau de référence au mois 3 du taux de triglycérides à jeun, en plus d'une incidence plus faible de pancréatite au cours de la période de traitement de 52 semaines (tableau 5).

À la mesure d'évaluation principale de l'efficacité, la différence de traitement entre WAYLIVRA et le placebo quant à la variation moyenne en pourcentage du taux de triglycérides à jeun était de -94 % (IC à 95 % : -122 % à -67 % ; $p < 0,0001$, avec une diminution de -77 % (IC à 95 % : -97 à -56) chez les patients recevant WAYLIVRA et une augmentation de 18 % (IC à 95 % : -4 à 39) chez les patients recevant le placebo (tableau 5).

Tableau 5 : Variation moyenne par rapport à la valeur de référence des taux de triglycérides à jeun dans l'essai de phase 3 contrôlé par placebo mené chez des patients atteints de SHCF au mois 3 (étude APPROACH)

	Placebo (N = 33)	WAYLIVRA (N = 33)	Différence relative en matière de variation par rapport au placebo
Variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	+18 % (-4 à 39)	-77 % (-97 à -56)	-94 %* (-122 à -67)

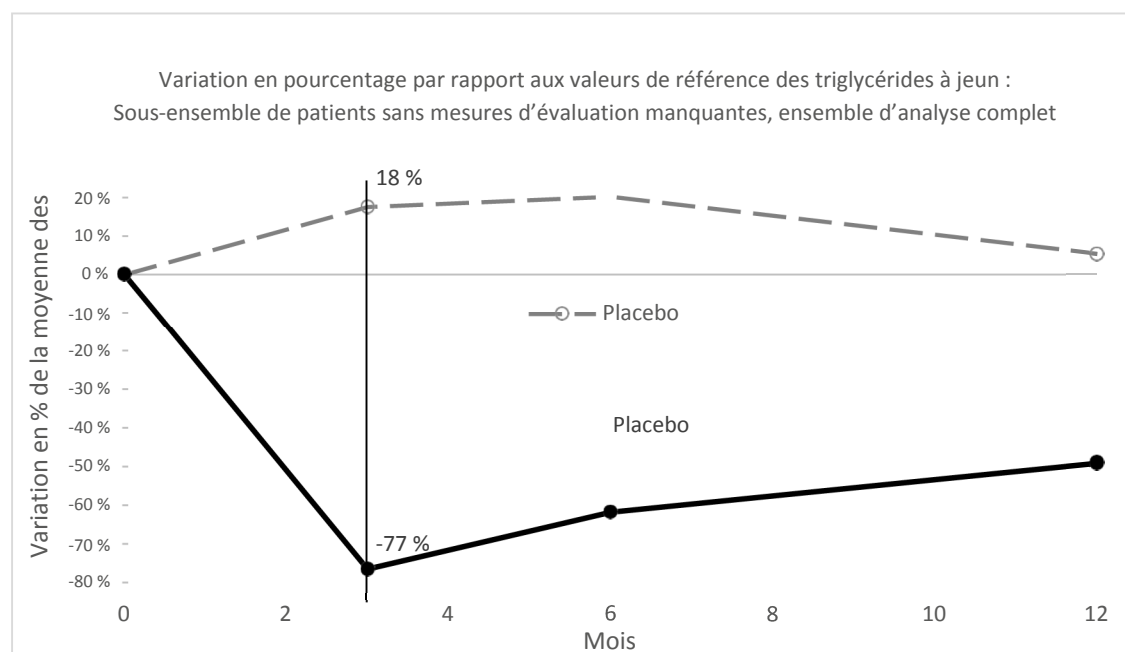
Variation en valeur absolue de la moyenne des moindres carrés (IC à 95 %) mg/dl ou mmol/l	+92 (-301 à +486) mg/dl +1 (-3 à +5) mmol/l	-1 712 (-2 094 à -1 330) mg/dl -19 (-24 à -15) mmol/l	-1 804 (-2 306 à -1 302) mg/dl -20 (-26 à -15) mmol/l
---	---	---	---

*valeur de $p < 0,0001$ (mesure d'évaluation principale de l'efficacité)

Différence = moyenne des moindres carrés de [variation en % pour WAYLIVRA – variation en % pour le placebo] (modèle ANCOVA)

Le début de la réduction a été rapide, avec une divergence par rapport au placebo dès 4 semaines et une réponse maximale à 12 semaines, la réduction cliniquement et statistiquement significative des taux de triglycérides étant maintenue pendant 52 semaines (figure 1). La variation en pourcentage du taux moyen de triglycérides à jeun était nettement différente entre les groupes WAYLIVRA et placebo à 3, 6 et 12 mois ; le groupe WAYLIVRA comprenait des patients qui n'avaient pas terminé le traitement, mais qui sont revenus effectuer des évaluations au cours de l'étude de 52 semaines. Il n'y avait pas de différences significatives en ce qui concerne l'effet du traitement entre les facteurs de stratification de présence ou d'absence de fibrates ou d'acides gras oméga-3 concomitants.

Figure 1 : Variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés des taux de triglycérides à jeun dans l'essai de phase 3 mené chez des patients atteints de SHCF (étude APPROACH)



La courbe représente la variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés par rapport à la valeur de référence des taux de triglycérides à jeun en fonction des données observées.

Différence = moyenne des moindres carrés de [variation en % pour WAYLIVRA – variation en % pour le placebo] (modèle ANCOVA)

Valeur de p du modèle ANCOVA $< 0,0001$ au mois 3 (mesure d'évaluation principale de l'efficacité), au mois 6 et au mois 12.

Le tableau 6 présente d'autres résultats en termes d'efficacité pour les variations des taux de triglycérides. La plupart des patients recevant WAYLIVRA ont connu une réduction cliniquement significative des taux de triglycérides.

Tableau 6 : Résultats additionnels pour les variations des taux de triglycérides dans l'étude APPROACH (mesure d'évaluation principale au mois 3)

Paramètre au mois 3 ^a	Placebo (N = 31)	WAYLIVRA (N = 30)
Pourcentage de patients ^b ayant des taux de triglycérides plasmatiques à jeun < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10 %	77 %
Pourcentage de patients ^c affichant une réduction ≥ 40 % des taux de triglycérides à jeun**	9 %	88 %

a La mesure d'évaluation au mois 3 était définie comme la moyenne des évaluations à jeun de la semaine 12 (jour 78) et de la semaine 13 (jour 85). S'il manquait 1 visite, c'est l'autre visite qui était utilisée pour la mesure d'évaluation.

b Le dénominateur pour le calcul du pourcentage était le nombre total de patients en FAS (Full Analysis Set) ayant un taux de triglycérides à jeun de référence ≥ 750 mg/dl (ou 8,5 mmol/l) dans chaque groupe de traitement.

c Le dénominateur pour le calcul du pourcentage était le nombre total de patients dans chaque groupe de traitement.

* Valeur de $p = 0,0001$

** Valeur de $p < 0,0001$

Valeurs de p du modèle de régression logistique avec traitement, présence de pancréatite et présence simultanée d'acides gras oméga-3 et/ou de fibrates comme facteurs, et taux de triglycérides à jeun de référence après transformation logarithmique comme covariables.

Dans l'étude APPROACH, l'incidence numérique de la pancréatite chez les patients traités par WAYLIVRA était plus faible comparativement au groupe placebo (4 événements chez 3 patients du groupe placebo composé de 33 patients contre 1 événement chez 1 patient, du groupe WAYLIVRA composé de 33 patients).

Une analyse des patients ayant des antécédents de pancréatite récidivante (≥ 2 événements au cours des 5 années précédant le jour 1 de l'étude) a révélé une réduction significative des crises de pancréatite chez les patients traités par le WAYLIVRA comparativement aux patients sous placebo ($p = 0,0242$). Dans le groupe WAYLIVRA, sur les 7 patients qui avaient eu 24 crises de pancréatite établies au cours des 5 années antérieures, aucun des patients n'a connu d'attaque de pancréatite au cours de la période de traitement de 52 semaines. Dans le groupe placebo, sur les 4 patients qui avaient eu 17 crises de pancréatite établies au cours des 5 années antérieures, 3 patients ont connu 4 crises de pancréatite au cours de la période de traitement de 52 semaines.

Étude long terme ouverte chez des patients atteints de SHCF

L'étude CS7 est une étude de prolongation multicentrique ouverte de phase 3 en cours, conçue pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration et de l'administration prolongée de WAYLIVRA à des patients atteints de SFC. Tous les patients recrutés avaient participé à l'étude APPROACH, à l'étude CS16 ou étaient de nouveaux patients atteints de SFC et avaient effectué des évaluations de qualification avant de recevoir 300 mg de WAYLIVRA une fois par semaine ou à une fréquence réduite pour des raisons de sécurité ou de tolérabilité déterminées dans leur étude index. Au total, 67 patients ont été traités et 50 patients (74 %) sont toujours sous traitement, dont 38 (76 %) dans le groupe naïf, 9 (18 %) dans le groupe APPROACH-WAYLIVRA et 3 (6 %) dans le groupe CS16-WAYLIVRA. Sur les 50 patients encore sous traitement, 8 ont eu une pause posologique, 8 ont eu une adaptation posologique et 29 ont eu à la fois une pause et une adaptation posologique.

Les données les plus récentes de l'étude CS7 en cours sont présentées au tableau 6. La variation en pourcentage de la TG à jeun entre la période de référence de l'étude indiciaire et le troisième mois de l'étude ouverte pour les patients traités par APPROACH- et CS16-WAYLIVRA était de -49,2 % et -64,9 %, respectivement. Le changement en pourcentage de la TG à jeun selon l'indice de l'étude d'extension APPROACH WAYLIVRA était de -54,8 % et de -35,1 %, respectivement, au 6^e et au 12^e mois, chez les patients traités par Waylivra 285 mg.

Time Point	Groupe naïf à l'égard du traitement (Étude ouverte, N=51)			APPROACH-WAYLIVRA (N=14)			CS16-WAYLIVRA (N=3)		
	n	Valeur observée	% de variation par rapport à la valeur d'inclusion dans l'étude CS7	n	Valeur observée	% de variation par rapport à la valeur d'inclusion dans l'étude APPROACH	n	Valeur observée	% change from Baseline in CS16
Valeur à l'inclusion ^a	51	2341 (1193, 167)	-	14	2641 (1228, 328)	-	3	2288 (1524, 880)	-
Mois 3	47	792 (589, 91)	-60.4 (36.459.8 (37.0, 5.64)	14	1266 (812, 217)	-49.2 (34.8, 9.3)	3	855 (651, 376)	-64.9 (9.1, 5.3)
Mois 6	49	979 (683, 107)	-46.45.5 (42.9, 6 (34.0, 5.3.1)	13	1248 (927, 257)	-54.8 (23.8, 6.6)	23	1558 (193, 137)1215 (610, 352)	-39.1 (26.2, 18.543.0 (19.7, 11.4)
Mois 12	39	1287 (904, 213)	-34.9 (40.8, 931.6 (44.6, 7.1)	1012	1411 (1143, 361)1670 (1198, 346)	-4735.1 (45.6, 13.2 (37.1, 11.7)	03	NC1369 (897, 518)	NC-39.9 (34.2, 19.7)
Mois 15	22	1071 (560, 211)	-30.1 (45.9, 1736.4 (41.0, 8.7)	310	1751 (1850, 1068)1886 (1219, 386)	-6126.5 (57.4 (29.5, 17.0, 18.1)	0	NC	NC
Mois 18	9	884 (826, 477)	-31.3 (8.4, 4.938.7 (42.1, 14.0)	17	2391713 (1122, 424)	-82.0-38.4 (32.2, 12.2)	0	NC	NC

a Les valeurs de référence pour le groupe n'ayant jamais été traité ont été tirées de l'étude ouverte CS7 et les valeurs de référence pour les groupes APPROACH-WAYLIVRA et CS16-WAYLIVRA ont été tirées de l'étude index respective.
NC = non calculé

Personnes âgées

Les études cliniques comprenaient 4 patients atteints de SHCF âgés de 65 ans traités par WAYLIVRA dans le cadre d'études de contrôle randomisées (EC2, 1 patient ; EC6, 3 patients) et 3 patients âgés de 65 ans et plus dans l'étude en ouvert (EC7). Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec WAYLIVRA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du Syndrome d'Hyperchylomicronémie Familiale (voir [rubrique 4.2](#) pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection sous-cutanée, les concentrations plasmatiques maximales de WAYLIVRA sont généralement atteintes en 2 à 4 heures. La biodisponibilité absolue du WAYLIVRA après une administration sous-cutanée unique est d'environ 80 % (probablement plus élevée car une ASC de 0 à 24 heures a été utilisée et que la demi-vie du WAYLIVRA est supérieure à 2 semaines).

Après l'administration d'une dose de 300 mg une fois par semaine à des patients atteints de SHCF, la moyenne géométrique estimée de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 8,92 µg/ml, l' ASC_{0-168h} est de 136 µg*h/ml et le C_{min} est de 127 ng/ml. Un autre schéma posologique de 300 mg de WAYLIVRA toutes les deux semaines donne une $C_{min,ée}$ d'environ 58,0 ng/ml, avec une C_{max} et une ASC semblables par rapport au schéma posologique à raison d'une fois par semaine.

Distribution

Le WAYLIVRA était rapidement et largement distribué aux tissus après administration SC ou IV chez toutes les espèces évaluées. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{ée}$) estimé chez des patients atteints de SHCF est de 330 l. Le WAYLIVRA est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 98 %) et la liaison est indépendante de la concentration.

Des études *in vitro* montrent que WAYLIVRA n'est pas un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP1B1, OATP1B3), de la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), des transporteurs de cations organiques (OCT1, OCT2) ou des transporteurs d'anions organiques (OAT1, OAT3).

Biotransformation

Le WAYLIVRA n'est pas un substrat pour le métabolisme dépendant des CYP et est métabolisé dans les tissus par les endonucléases pour former des oligonucléotides plus courts qui sont ensuite des substrats d'un autre processus métabolique par les exonucléases.

Le WAYLIVRA sous sa forme inchangée est l'élément circulant prédominant.

Des études *in vitro* indiquent que WAYLIVRA n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6, du CYP2E1 ou du CYP3A4, ni un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4.

Élimination

L'élimination implique à la fois le métabolisme dans les tissus et l'excrétion dans l'urine. La quantité du médicament d'origine retrouvée dans les urines était limitée chez l'homme, moins de 3 % de la dose sous-cutanée administrée étant récupérée dans les 24 heures suivant l'administration. Le médicament d'origine et les métabolites ayant une chaîne raccourcie de cinq à sept nucléotides (5 à 7-mer) représentaient environ 26 % et 55 % des oligonucléotides retrouvés dans l'urine, respectivement. Après administration sous-cutanée, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 2 à 5 semaines.

Chez l'animal, l'élimination du WAYLIVRA a été lente et s'est produite principalement par excrétion urinaire, ce qui reflète une clairance plasmatique rapide principalement dans les tissus. Le WAYLIVRA et des métabolites oligonucléotidiques plus courts (principalement des métabolites de 7-mer (issus soit de délétions en 3', soit de délétions en 5')) ont été identifiés dans l'urine humaine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du WAYLIVRA unidose et à doses multiples chez des volontaires sains et des patients atteints d'hypertriglycémie a montré que la C_{max} du WAYLIVRA est proportionnelle à la dose sur une plage posologique de 100 à 400 mg et que l'ASC est légèrement plus que proportionnelle à la dose sur la même plage posologique.

L'état d'équilibre a été atteint environ 3 mois après l'instauration du traitement par WAYLIVRA. On a observé une accumulation de la C_{min} (de 7 à 14 fois) et peu ou pas d'augmentation de la C_{max} ou de l'ASC après une administration hebdomadaire SC à une dose de 200 à 400 mg. Une certaine accumulation de l'ASC et de la C_{max} a été observée pour la dose de 50 à 100 mg. Étant donné que la dose administrée sera de 300 mg toutes les deux semaines, ou 142,5 mg par semaine, on s'attend à une faible augmentation de la C_{max} ou de l'ASC si plusieurs doses sont administrées en contexte clinique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique réalisée dans la population laisse penser qu'une insuffisance rénale légère ou modérée n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition systémique au WAYLIVRA. Aucune donnée n'est disponible chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du WAYLIVRA chez des patients atteints d'insuffisance hépatique est inconnue.

Âge, sexe, poids et origine ethnique

Selon l'étude pharmacocinétique réalisée dans la population, l'âge, le poids, le sexe ou l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au WAYLIVRA.

Formation d'anticorps anti-WAYLIVRA modifiant la pharmacocinétique

La formation d'anticorps qui se lie au WAYLIVRA semble avoir multiplié par 2 à 19 la C_{min} totale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des réductions du nombre de plaquettes en fonction de la dose et du temps ont été observées dans les études à doses répétées chez le singe *Cynomolgus*. La diminution a été graduelle et autonome, et n'a pas atteint des taux défavorables. Chez le singe, une thrombocytopénie grave a été observée chez des groupes traités par le médicament à une dose ≥ 6 mg/kg/semaine (environ l'équivalent de l'exposition chez l'homme) au cours d'une étude de 9 mois et a également été observée dans les études cliniques. La diminution du nombre de plaquettes n'était pas marquée et la numération plaquettaire a baissé à moins de 50 000 cellules/ μ l. La numération plaquettaire s'est rétablie après l'arrêt du traitement, mais a de nouveau diminué en deçà de 50 000 cellules/ μ l après la reprise du traitement chez certains singes. On a également observé une diminution du nombre de plaquettes dans des études à doses répétées chez les rongeurs. Les autres effets indésirables observés dans les études de toxicité à doses répétées ne sont pas considérés comme étant pertinents pour l'homme. On ne connaît pas encore le mode d'action pour la thrombocytopénie observée.

Dans les études non cliniques, les concentrations de WAYLIVRA dans le lait étaient très faibles chez des souris en lactation. Les concentrations dans le lait maternel des souris étaient plus de 800 fois plus faibles que les concentrations effectives dans les tissus du foie maternel. En raison de la faible biodisponibilité orale du Waylivra 285 mg, on considère qu'il est peu probable que ces faibles concentrations dans le lait entraînent une exposition systémique due à l'allaitement (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois

Le WAYLIVRA peut être sorti du réfrigérateur et conservé, dans son emballage d'origine, à température ambiante (inférieure à 30 °C) jusqu'à 6 semaines. Pendant cette période de 6 semaines, WAYLIVRA peut être conservé au réfrigérateur et à température ambiante (jusqu'à 30 °C), selon les besoins. Jeter WAYLIVRA immédiatement s'il n'a pas été utilisé dans les 6 semaines qui ont suivi sa sortie initiale du réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C, dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

WAYLIVRA (volanesorsen) est fourni dans une seringue unidose préremplie en verre de type I, de 2,25 ml, munie d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconé et d'une aiguille fixe avec protection, remplie pour administrer 1,5 ml de solution.

Présentation individuelle d'une seringue préremplie (1 boîte de 1 seringue)

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

WAYLIVRA doit être inspecté visuellement avant l'administration. La solution doit être limpide et incolore ou jaunâtre. Si la solution est trouble ou contient des particules visibles, ne pas injecter le contenu et rapporter le produit à la pharmacie.

N'utiliser chaque seringue préremplie qu'une seule fois, puis la placer dans un récipient pour objets pointus ou tranchants en vue de son élimination conformément aux directives communautaires.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 017 5 1 : 1,5 mL de solution en seringue préremplie (verre), boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition, hépato-gastro-entérologie, ou cardiologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement