

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Waylivra 285 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 200 mg de volanesorsen sodium, équivalent à 190 mg de volanesorsen.

Chaque seringue préremplie unidose contient 285 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 transparente, incolore à légèrement jaune avec un pH d'environ 8 et une osmolarité de 363 à 485 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Waylivra est indiqué en complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints d'un syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse aux mesures diététiques et à un traitement de réduction des triglycérides a été insuffisante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être initié et rester supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints du SHCF. Avant l'instauration du traitement par Waylivra, les causes secondaires d'hypertriglycéridémie (par exemple, diabète non contrôlé, 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 de la dose doit être réduite à 285 mg toutes les 2 semaines.

Cependant, le traitement doit être interrompu chez les patients présentant une réduction du taux de triglycérides sériques < 25 % ou chez qui il n'a pas été possible d'atteindre un taux de triglycérides sérique inférieur à 22,6 mmol/l après 3 mois sous volanesorsen à raison de 285 mg par semaine.

Après 6 mois de traitement par volanesorsen, une augmentation de la fréquence de la dose à 285 mg par semaine doit être envisagée si la réponse a été jugée insuffisante en terme de réduction des triglycérides sériques, d'après l'évaluation du spécialiste expérimenté chargé de la supervision et à condition que le taux de plaquettes se situe dans les valeurs normales. La dose doit être à nouveau

réduite à 285 mg toutes les 2 semaines si la posologie de 285 mg une fois par semaine n'apporte pas de réduction des triglycérides supplémentaire significative après 9 mois.

Il convient de rappeler aux patients d'administrer l'injection le même jour chaque semaine, conformément à la fréquence d'administration déterminée par le médecin.

Si une dose est oubliée et que le patient s'en rend compte dans les 48 heures, la dose oubliée doit être administrée dès que possible. Si l'omission de la dose n'est pas constatée dans les 48 heures, la dose oubliée doit être ignorée et l'injection prévue suivante doit être administrée.

Surveillance du taux de plaquettes et ajustements de la dose

La numération plaquettaire doit être déterminée avant l'instauration du traitement. Si la numération plaquettaire est inférieure à $140 \times 10^9/l$, une autre mesure doit être prise environ une semaine plus tard pour la réévaluer. Si la numération plaquettaire reste inférieure à $140 \times 10^9/l$ lors de la deuxième mesure, le traitement par Waylivra ne doit pas être initié (voir rubrique 4.3).

Après l'instauration du traitement, le taux de plaquettes du patient doit être surveillé au moins toutes les deux semaines, en fonction du taux de plaquettes.

Le traitement et la surveillance doivent être adaptés en fonction des résultats des analyses de contrôle conformément au tableau 1.

Pour toute interruption ou tout arrêt du traitement d'un patient en raison d'une thrombocytopénie sévère, les bénéfices et les risques liés à la reprise du traitement lorsque la numération plaquettaire est $\geq 100 \times 10^9/l$ doivent être étudiés avec soin. Pour les patients ayant arrêté le traitement, un hématologue doit être consulté avant de reprendre le traitement.

Tableau 1. Surveillance et recommandations de traitement pour Waylivra

Numération plaquettaire ($\times 10^9/l$)	Dose (seringue préremplie de 285 mg)	Fréquence de la surveillance
Normal (≥ 140)	Dose initiale : toutes les semaines Après 3 mois : toutes les 2 semaines	Toutes les 2 semaines
100 à 139	Toutes les 2 semaines	Toutes les semaines
75 à 99	Arrêter le traitement 4 semaines au minimum, reprendre le traitement lorsque la numération plaquettaire est $\geq 100 \times 10^9/l$	Toutes les semaines
50 à 74 ^a	Arrêter le traitement 4 semaines au minimum, reprendre le traitement lorsque la numération plaquettaire est $\geq 100 \times 10^9/l$	Tous les 2 à 3 jours
Inférieure à 50 ^{a, b}	Arrêter le traitement ; un traitement par corticoïdes est recommandé	Tous les jours

^a Voir la rubrique 4.4 pour des recommandations sur l'utilisation des agents antiplaquettaires/AINS/anticoagulants.

^b Il est nécessaire de consulter un hématologue pour réévaluer le bénéfice/risque en vue de la reprise éventuelle du traitement par volanesorsen.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les personnes âgées. Les données cliniques pour les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité et l'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'a pas été établie et ces patients doivent être étroitement surveillés.

Insuffisance hépatique

Ce médicament n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ce médicament n'étant 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 ce médicament 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

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

Chaque seringue préremplie est réservée à un usage unique.

Waylivra doit être inspecté visuellement avant l'administration. La solution doit être transparente et incolore à légèrement jaune. Si la solution est trouble ou contient des particules visibles, le contenu ne doit pas être injecté et le médicament doit être rapporté 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 soignants doivent être formés à l'administration de ce médicament conformément à la notice d'information du patient.

La seringue préremplie doit avoir atteint la température ambiante avant l'injection. Elle doit être sortie du réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) au moins 30 minutes avant utilisation. Toute autre méthode de réchauffage est interdite. La présence d'une grosse bulle d'air est normale. Il ne faut pas essayer d'éliminer la bulle d'air.

Il est important d'alterner les sites d'injection. Ceux-ci comprennent l'abdomen, la région supérieure de la cuisse ou la région externe du bras. Si le produit est injecté dans la partie supérieure du bras, l'injection doit être administrée par une autre personne. L'injection doit être évitée au niveau de la taille et d'autres endroits où les vêtements peuvent provoquer une pression ou un frottement. Ce médicament ne doit pas être injecté dans des tatouages, des grains de beauté, des marques de naissance, des ecchymoses, des éruptions cutanées ou des zones où la peau est sensible, rouge, dure, contusionnée, endommagée, brûlée ou enflammée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Thrombocytopénie chronique ou inexplicée. Le traitement ne doit pas être initié chez les patients atteints de thrombocytopénie (numération plaquettaire $< 140 \times 10^9/l$).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Thrombocytopénie

Waylivra est très souvent associé à une réduction du taux de plaquettes chez les patients atteints du SHCF, ce qui peut entraîner une thrombocytopénie (voir rubrique 4.8). Les patients de poids plus faible (moins de 70 kg) peuvent être plus enclins à une thrombocytopénie pendant le traitement par ce médicament. Une surveillance attentive de la thrombocytopénie est importante pendant le traitement par ce médicament chez les patients atteints du SHCF (voir rubrique 4.2). Les recommandations et ajustements de la fréquence de la surveillance et de l'administration sont mentionnées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2).

L'arrêt des médicaments antiplaquettaires/AINS/anticoagulants doit être envisagé lorsque le taux de plaquettes est $< 75 \times 10^9/l$. Le traitement par ces médicaments doit être arrêté lorsque les taux de plaquettes sont $< 50 \times 10^9/l$ (voir rubrique 4.5).

Il convient de demander aux patients de signaler immédiatement à leur médecin tous signes de saignement, lesquels peuvent inclure des pétéchies, des ecchymoses spontanées, des saignements sous-conjonctivaux ou d'autres saignements inhabituels (y compris saignements de nez, saignement des gencives, sang dans les selles ou saignements menstruels anormalement abondants), une raideur de la nuque, des céphalées sévères atypiques ou tout saignement prolongé.

Taux de LDL-C

Le traitement par Waylivra peut entraîner une augmentation des taux de LDL-C qui restent habituellement dans les limites normales.

Toxicité rénale

Une toxicité rénale a été observée après l'administration de volanesorsen et d'autres oligonucléotides antisens administrés par voie sous-cutanée et intraveineuse. Il est recommandé de procéder à une surveillance trimestrielle des signes de néphrotoxicité par un test de routine par bandelette urinaire. En cas d'évaluation positive, il convient de réaliser une évaluation plus complète de la fonction rénale, comprenant notamment la créatininémie et une collecte des urines de 24 heures pour quantifier la protéinurie et évaluer la clairance de la créatinine. Le traitement doit être interrompu si une protéinurie ≥ 500 mg/24 heures est enregistrée, ou lorsqu'une augmentation de la créatinine sérique $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) qui est $>$ LSN est enregistrée, ou lorsque la clairance de la créatinine estimée par l'équation CKD-EPI est ≤ 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Le traitement doit également être interrompu en présence de tout symptôme ou signe clinique d'insuffisance rénale en attente des précédentes évaluations de confirmation.

Hépatotoxicité

Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées après l'administration d'autres oligonucléotides antisens administrés par voie sous-cutanée et intraveineuse. Tous les 3 mois, les enzymes hépatiques et la bilirubine sériques doivent être évaluées afin de surveiller une éventuelle hépatotoxicité. Le traitement doit être interrompu lorsqu'une seule augmentation des valeurs d'ALAT ou d'ASAT > 8 x LSN est enregistrée, ou en cas d'augmentation des valeurs > 5 x LSN qui persiste ≥ 2 semaines, ou en cas d'augmentations moins importantes des taux d'ALAT ou d'ASAT associées à un taux de bilirubine totale > 2 x LSN ou à un INR $> 1,5$. Le traitement doit également être interrompu en cas de symptômes ou de signes cliniques d'insuffisance hépatique ou d'hépatite.

Immunogénicité et inflammation

Aucun signe de modification du profil de sécurité ou de la réponse clinique n'a été associé à la présence d'anticorps anti-médicaments. En cas de suspicion de formation d'anticorps anti-

médicaments avec un effet cliniquement significatif, contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour discuter de l'analyse des anticorps.

L'inflammation doit être surveillée par des évaluations trimestrielles de la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 285 mg, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

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

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

Des interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes ne sont pas attendues entre le volanesorsen et les substrats, les inducteurs ou les inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 (CYP) et les transporteurs de médicament. On ne sait pas si la diminution des triglycérides par le volanesorsen et la diminution potentielle de l'inflammation qui en découle conduit à une normalisation de l'expression des enzymes du CYP.

Dans des études cliniques, ce médicament a été utilisé en association avec des fibrates et des huiles de poisson sans impact sur les propriétés pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques du médicament. Aucun événement indésirable lié aux interactions médicamenteuses n'a été signalé pendant le programme clinique, mais les données sont limitées.

L'effet de l'administration concomitante de ce médicament avec de l'alcool ou des médicaments connus pour entraîner un risque d'hépatotoxicité (par exemple, le paracétamol) est inconnu. Si des signes et des symptômes d'hépatotoxicité apparaissent, l'utilisation du médicament hépatotoxique doit être arrêtée.

Agents antithrombotiques et médicaments pouvant diminuer la numération plaquettaire

On ne sait pas si le risque de saignement augmente avec l'utilisation concomitante de volanesorsen et d'agents antithrombotiques ou de médicaments pouvant diminuer la numération plaquettaire ou affecter la fonction plaquettaire. L'arrêt des médicaments antiplaquettaires/AINS/anticoagulants doit être envisagé lorsque les taux de plaquettes sont $< 75 \times 10^9/l$ et le traitement par ces médicaments doit être arrêté lorsque les taux de plaquettes sont $< 50 \times 10^9/l$ (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du volanesorsen chez les femmes enceintes.

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

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse.

Allaitement

Dans des études non cliniques, les taux de volanesorsen excrétés dans le lait étaient très faibles chez des souris allaitantes. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles ont montré l'excrétion de quantités très faibles de volanesorsen dans le lait (voir rubrique 5.3). En raison de la faible biodisponibilité orale de ce médicament, il est peu probable que ces faibles concentrations dans le lait aboutissent à une exposition systémique due à l'allaitement.

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

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

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'effet de ce médicament sur la fertilité chez l'être humain. Volanesorsen n'a aucun effet sur la fertilité chez les souris.

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

Volanesorsen 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 des études cliniques menées chez des patients atteints du SHCF, les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours du traitement étaient la diminution du nombre de plaquettes (voir rubrique 4.4), survenue chez 40 % des patients pendant les études pivot et les réactions au site d'injection, survenues chez 82 % des patients.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables observés dans les études de phase 3 menées chez des patients atteints du SHCF ayant reçu le volanesorsen par voie sous-cutanée.

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

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables observés dans des études cliniques menées chez des patients atteints du 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 thrombocytopénique immunitaire (1, 1 %) Hématome spontané (1, 1 %)
Affections du système immunitaire		Réaction d'immunisation (3, 3 %) Hypersensibilité (1, 1 %) Réaction à type de maladie sérique (1, 1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diabète sucré (1, 1 %)
Affections psychiatriques		Insomnie (1, 1 %)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (N, %)	Fréquent (N, %)
Affections du système nerveux		Céphalées (8, 9 %) Hypoesthésie (1, 1 %) Présyncope (1, 1 %) Migraine rétinienne (1, 1 %) Syncope (2, 2 %) Étourdissement (1, 1 %) Tremblement (1, 1 %)
Affections oculaires		Hémorragie conjonctivale (1, 1 %) Vision floue (1, 1 %)
Affections vasculaires		Hématome (3, 3 %) Hypertension (1, 1 %) Hémorragie (1, 1 %) Bouffées vasomotrices (1, 1 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis (3, 3 %) Toux (1, 1 %) Dyspnée (2, 2 %) Congestion nasale (1, 1 %) Œdème pharyngé (1, 1 %) Sifflement (1, 1 %)
Affections gastro-intestinales		Nausées (8, 9 %) Diarrhée (4, 5 %) Sécheresse buccale (1, 1 %) Saignement gingival (1, 1 %) Hémorragie buccale (1, 1 %) Augmentation de la taille de la parotide (1, 1 %) Vomissements (4, 5 %) Douleur abdominale (4, 5 %) Distension abdominale (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 %) Hyperhydrose (2, 2 %) Éruption cutanée (3, 3 %) Pétéchies (1, 1 %) Ecchymose (1, 1 %) Sueurs nocturnes (1, 1 %) Papule (1, 1 %) Hypertrophie cutanée (1, 1 %) Gonflement du visage (1, 1 %)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie (8, 9 %) Arthralgie (6, 7 %)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (N, %)	Fréquent (N, %)
		Douleur dans les membres (5, 6 %) Arthrite (2, 2 %) Douleur dorsale (2, 2 %) Douleur musculo-squelettique (2, 2 %) Douleur cervicale (2, 2 %) Spasmes musculaires (1, 1 %) Raideur articulaire (1, 1 %) Myosite (1, 1 %) Douleur dans la mâchoire (1, 1 %) Pseudo-polyarthrite rhizomélique (1, 1 %)
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie (1, 1 %) Protéinurie (1, 1 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'injection (67, 78 %) Douleur au site d'injection (38, 44 %) Pâleur au site d'injection (37, 43 %) Gonflement au site d'injection (25, 29 %) Prurit au site d'injection (22, 26 %) Décoloration du site d'injection (19, 22 %) Induration du site d'injection (17, 20 %) Ecchymose au site d'injection (10, 12 %) Œdème au site d'injection (10, 12 %)	Asthénie (8, 9 %) Fatigue (8, 9 %) Hématome au site d'injection (7, 8 %) Réaction au site d'injection (6, 7 %) Urticaire au site d'injection (5, 6 %) Chaleur au site d'injection (5, 6 %) Frissons (5, 6 %) Pyrexie (4, 5 %) Sécheresse au site d'injection (4, 5 %) Hémorragie au site d'injection (4, 5 %) Hypoesthésie au site d'injection (4, 5 %) Vésicules au site d'injection (3, 3 %) Malaise (2, 2 %) Sensation de chaleur (2, 2 %) Syndrome grippal (2, 2 %) Inconfort au site d'injection (2, 2 %) Inflammation au site d'injection (2, 2 %) Masse au site d'injection (2, 2 %) Douleur (2, 2 %) Paresthésie au site d'injection (1, 1 %) Croûte au site d'injection (1, 1 %)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (N, %)	Fréquent (N, %)
		Papule au site d'injection (1, 1 %) Œdème (1, 1 %) Douleur thoracique non cardiaque (1, 1 %) Hémorragie au site de ponction veineuse (1, 1 %)
Investigations	Diminution de la numération plaquettaire (34, 40 %)	Augmentation de la créatinémie (1, 1 %) Augmentation de l'urée sanguine (1, 1 %) Diminution de la clairance rénale de la créatinine (1, 1 %) Augmentation des transaminases (1, 1 %) Diminution de la numération leucocytaire (1, 1 %) Diminution du taux d'hémoglobine (1, 1 %) Augmentation des enzymes hépatiques (1, 1 %) Augmentation du rapport international normalisé (1, 1 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion (3, 3 %)

Description d'effets indésirables sélectionnés

Thrombocytopénie

Dans l'étude pivot de phase 3 menée chez des patients atteints du SHCF (étude APPROACH), des réductions confirmées de la numération plaquettaire à des valeurs inférieures à la normale ($140 \times 10^9/l$) ont été observées chez 75 % des patients atteints du SHCF traités par volanesorsen et chez 24 % des patients ayant reçu le placebo ; des réductions confirmées à des valeurs inférieures à $100 \times 10^9/l$ ont été observées chez 47 % des patients traités par volanesorsen contre aucun des patients ayant reçu le placebo. Dans l'étude APPROACH et son extension en ouvert (CS7), les patients ayant arrêté le traitement en raison de la numération plaquettaire incluaient 3 patients dont la numération plaquettaire était $< 25 \times 10^9/l$, 2 patients dont la numération plaquettaire était située entre $25 \times 10^9/l$ et $50 \times 10^9/l$, et 5 patients dont la numération plaquettaire était située entre $50 \times 10^9/l$ et $75 \times 10^9/l$. Aucun de ces patients ne présentait d'événement hémorragique majeur et la numération plaquettaire était revenue à une valeur normale après l'arrêt du médicament et après l'administration de glucocorticoïdes en cas d'indication médicale.

Immunogénicité

Dans les études cliniques de phase 3 (CS16 et APPROACH), les analyses des anticorps anti-médicament étaient positives pour 16 % et 30 % des patients traités par volanesorsen pendant 6 mois et 12 mois, respectivement. Aucune preuve de modification du profil de sécurité ou de la réponse clinique n'a été associée à la présence d'anticorps anti-médicament ; il s'agit toutefois de données à long terme limitées (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection, définies comme étant toute réaction cutanée locale au site d'injection persistant plus de 2 jours, se sont produites chez 82 % des patients traités par volanesorsen dans l'étude APPROACH et son extension en ouvert (CS7). Ces réactions locales étaient pour la plupart légères et comprenaient généralement un ou plusieurs des effets suivants : érythème, douleur, prurit ou gonflement local. Les réactions au site d'injection ne se sont pas produites pour 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 via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'expérience clinique de surdosage de ce médicament. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés attentivement et un traitement symptomatique doit être administré, le cas échéant. Les symptômes de surdosage doivent normalement se limiter aux symptômes constitutionnels et aux réactions au site d'injection.

L'hémodialyse est peu susceptible d'être bénéfique étant donné que le volanesorsen est rapidement distribué dans les cellules.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modifiant les lipides, autres agents modifiant les lipides,
Code ATC : C10AX18

Mécanisme d'action

Le volanesorsen est un oligonucléotide antisens conçu pour inhiber la formation de l'apoC-III, une protéine connue pour réguler le métabolisme des triglycérides et la clairance hépatique des chylomicrons et d'autres lipoprotéines riches en triglycérides. La liaison sélective du volanesorsen à l'acide ribonucléique messager (ARNm) de l'apoC-III dans la région 3' non traduite à la position des bases 489-508 entraîne la dégradation de l'ARNm. Cette liaison empêche la traduction de la protéine apoC-III, ce qui supprime un inhibiteur de la clairance des triglycérides et permet le métabolisme par une voie indépendante de la LPL.

Effets pharmacodynamiques

Effets de Waylivra sur les paramètres lipidiques

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

Tableau 3 : Valeur initiale moyenne et variation en pourcentage des paramètres lipidiques entre les valeurs initiales et le Mois 3

Paramètre lipidique (g/l pour l'apoC-III, l'apoB, l'apoB-48 ; mmol/l pour le cholestérol, les triglycérides)	Placebo (N = 33)		Volanesorsen 285 mg (N = 33)	
	Valeur initiale	Variation en %	Valeur initiale	Variation en %

Triglycérides	24,3	+24 %	25,6	-72 %
Cholestérol total	7,3	+13 %	7,6	-39 %
Cholestérol LDL	0,72	+7 %	0,73	+139 %
Cholestérol HDL	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 dans les chylomicrons	20	+38 %	22	-77 %

Électrophysiologie cardiaque

À une concentration du médicament égale à 4,1 fois les concentrations plasmatiques maximales du médicament (C_{max}) de la dose recommandée maximale (injection de 285 mg par voie sous-cutanée), le volanesorsen n'a pas prolongé l'intervalle QT corrigé (QTc) en fonction de la fréquence cardiaque.

Efficacité et sécurité clinique

Étude APPROACH chez des patients atteints du SHCF

L'étude APPROACH est une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, de 52 semaines, menée chez 66 patients atteints de SHCF, évaluant le volanesorsen 285 mg administré sous forme d'injection sous-cutanée (33 patients traités par volanesorsen, 33 patients recevant le placebo). Le critère d'inclusion principal était un diagnostic de SHCF (hyperlipoprotéïnémie de type 1) en association à des antécédents de chylomicronémie mis en évidence par la documentation d'un sérum lactescent ou la documentation d'une mesure du taux de TG à jeun ≥ 880 mg/dl.

Documentation requise du diagnostic de SHCF d'au moins l'un des paramètres suivants :

a) Homozygote confirmé, hétérozygote composite ou double hétérozygote pour des mutations de perte de fonction connues dans les gènes responsables du type 1 (tels que LPL, APOC2, GPIHBP1 ou LMF1)

b) Activité LPL plasmatique post-héparine ≤ 20 % de la normale.

Les patients ayant pris Glybera au cours des 2 années précédant la sélection ont été exclus de l'étude.

Dix-neuf des 33 patients du groupe volanesorsen avaient terminé 12 mois de traitement à l'étude. Treize de ces patients ont fait l'objet d'un ajustement posologique ou d'un arrêt momentané de l'administration pendant l'étude. Sur les 13 patients, 5 avaient connu un arrêt momentané de l'administration, 5 un ajustement de la posologie, et 3 un arrêt momentané l'administration et un ajustement de la posologie.

L'âge moyen était de 46 ans (tranche d'âge : 20 à 75 ans ; 5 patients étaient âgés de 65 ans et plus) ; 45 % étaient des hommes ; 80 % étaient Blancs, 17 % étaient Asiatiques et 3 % étaient d'autres origines ethniques. L'indice de masse corporelle moyen était de 25 kg/m². Des antécédents de pancréatite aiguë documentée ont été rapportés pour 76 % des patients et des antécédents de diabète pour 15 % des patients ; 21 % des patients avaient des antécédents enregistrés de lipémie rétinienne et 23 % des patients avaient des antécédents enregistrés de xanthomes éruptifs. L'âge médian au moment du diagnostic était de 27 ans, 23 % ayant montré une absence de mutation génétique du SHCF connue.

À l'entrée dans l'étude, 55 % des patients recevaient des traitements hypolipémiants (48 % avec des fibrates, 29 % avec des huiles de poisson, 20 % avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase), 27 % prenaient des antalgiques, 20 % prenaient des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et 14 % prenaient des compléments alimentaires. Les traitements hypolipémiants de fond sont restés constants tout au long de l'étude. Il a été interdit aux patients de recevoir une plasmaphérèse dans les 4 semaines précédant la sélection ou pendant l'étude ; 11 % des patients avaient préalablement reçu une thérapie génique pour une carence en lipoprotéine lipase (c.-à-d. alipogène tiparvovec), en moyenne 8 ans avant de commencer cette étude. Après une période de pré-inclusion de 6 semaines, la triglycéridémie

initiale moyenne à jeun était 2 209 mg/dl (25,0 mmol/l). Le respect des restrictions alimentaires et de l'alcool a été renforcé par des séances de conseil périodiques au cours de l'étude.

Waylivra a entraîné une réduction statistiquement significative des taux de triglycérides par rapport au placebo pour le critère d'évaluation de l'efficacité principal, défini comme la variation en pourcentage des taux de triglycérides à jeun entre les valeurs initiales et le Mois 3, en plus d'une incidence plus faible de pancréatite sur la période de traitement de 52 semaines dans une analyse post-hoc (tableau 4).

Pour le critère d'évaluation de l'efficacité principal, la différence de traitement entre le volanesorsen et le placebo dans la variation moyenne en pourcentage des triglycérides à jeun était de -94 % (IC à 95 % : -122 %, -67 % ; $p < 0,0001$), avec une diminution de -77 % par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 % : -97, -56) chez les patients recevant le volanesorsen et une augmentation de 18 % par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 % : -4, 39) chez les patients recevant le placebo (tableau 4).

Tableau 4 : Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des triglycérides à jeun dans l'étude de phase 3 contrôlée par placebo chez des patients atteints du SHCF au Mois 3 (APPROACH)

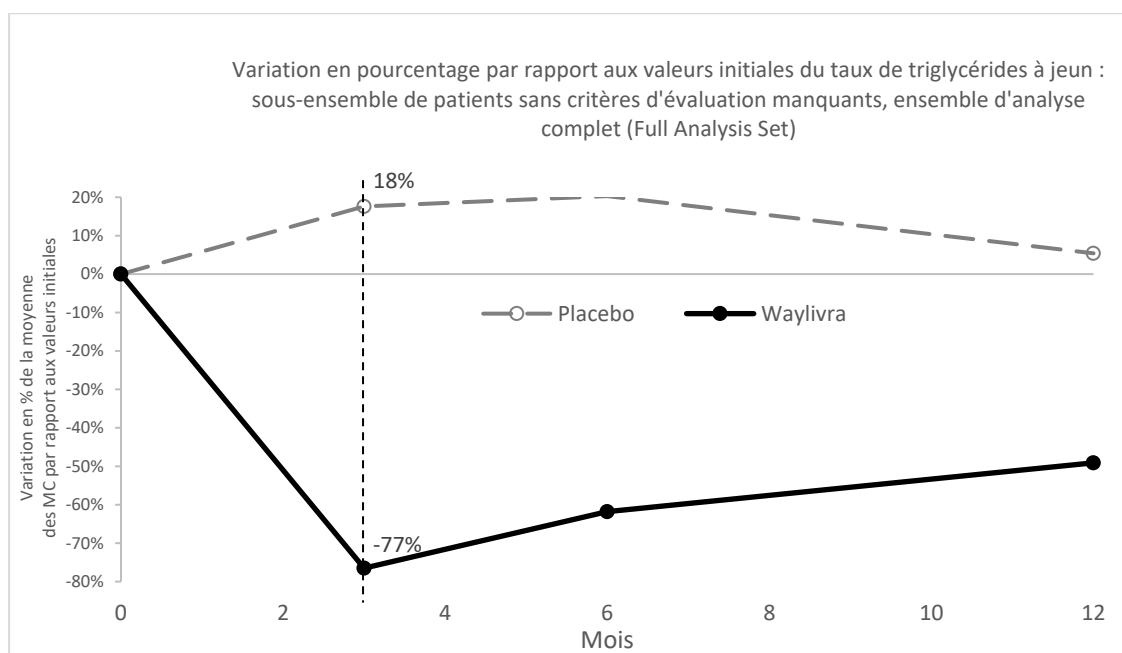
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Différence relative de la variation par rapport au placebo
Variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés (MC) (IC à 95 %)	+18 % (-4, 39)	-77 % (-97, -56)	-94 %* (-122, -67)
Variation absolue de la moyenne des MC (IC à 95 %) mg/dl ou mmol/l	+92 (-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

*Valeur de $p < 0,0001$ (critère d'évaluation de l'efficacité principal)

Différence = Moyenne des MC de [variation en % pour le volanesorsen – variation en % pour le placebo] (modèle ANCOVA)

La survenue de la réduction était rapide avec la séparation par rapport au placebo observée dès 4 semaines et une réponse maximale observée à 12 semaines, avec une réduction du taux de triglycérides cliniquement et statistiquement significative maintenue sur 52 semaines (figure 1). La variation en pourcentage moyenne du taux de triglycérides à jeun était significativement différente entre les bras volanesorsen et placebo à 3, 6 et 12 mois ; le bras volanesorsen incluait des patients qui n'avaient pas terminé l'administration, mais qui étaient revenus pour des évaluations pendant l'étude de 52 semaines. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne l'effet du traitement pour les facteurs de stratification relatifs à la présence ou l'absence d'acides gras oméga 3 ou de fibrates pris en concomitance.

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



La variation en pourcentage de la moyenne des MC du taux de triglycérides à jeun basée sur les données observées est affichée.

Différence = Moyenne des MC de [variation en % pour le volanesorsen – variation en % pour le placebo] (modèle ANCOVA)

Valeur de p à partir du modèle ANCOVA < 0,0001 au Mois 3 (critère d'évaluation de l'efficacité principal), au Mois 6 et au Mois 12

Des résultats d'efficacité supplémentaires sur les variations des taux de triglycérides sont présentés dans le tableau 5. La plupart des patients recevant le volanesorsen présentaient une réduction cliniquement significative du taux de triglycérides.

Tableau 5 : Résultats supplémentaires sur les variations des taux de triglycérides dans l'étude APPROACH (critère d'évaluation principal au Mois 3)

Paramètre au Mois 3 ^a	Placebo (N = 31)	Volanesorsen 285 mg (N = 30)
Pourcentage de patients ^b avec un taux de triglycérides plasmatiques à jeun < 750 mg/dl (8,5 mmol/l)*	10 %	77 %
Pourcentage de patients ^c avec une réduction du taux de triglycérides à jeun ≥ 40 %**	9 %	88 %

^a Le critère d'évaluation au Mois 3 a été définie comme la moyenne des évaluations à jeun de la semaine 12 (jour 78) et de la semaine 13 (jour 85). Si une visite était manquée, l'autre visite était utilisée comme critère d'évaluation.

^b Le dénominateur pour le calcul du pourcentage était le nombre total de patients dans le FAS ayant un taux de triglycérides à jeun initial ≥ 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 estimées à partir du modèle de régression logistique avec le traitement, la présence d'une pancréatite et la présence d'acides gras oméga 3 et/ou de fibrates comme facteurs, et le taux de triglycérides à jeun initial après transformation logarithmique comme covariable.

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

Une analyse des patients ayant des antécédents d'événements de pancréatite récurrents (≥ 2 événements au cours des 5 années précédant le jour 1 de l'étude) a montré une réduction significative des crises de pancréatite chez les patients traités par volanesorsen par rapport aux patients recevant le placebo ($p = 0,0242$). Dans le groupe volanesorsen, sur les 7 patients qui avaient eu 24 crises de pancréatite déterminées au cours des 5 années précédentes, aucun des patients n'a présenté de crise de pancréatite pendant la période de traitement de 52 semaines. Dans le groupe placebo, sur les 4 patients qui avaient eu 17 crises de pancréatite déterminées au cours des 5 années précédentes, 3 patients ont présenté 4 crises de pancréatite pendant la période de traitement de 52 semaines.

Étude d'extension en ouvert chez les patients atteints du SHCF

L'étude CS7 est une étude multicentrique de phase 3 d'extension en ouvert en cours conçue pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'administration et de l'administration prolongée du volanesorsen chez des patients atteints du SHCF. Tous les patients inclus avaient participé à l'étude APPROACH, à l'étude CS16 ou étaient des patients nouvellement atteints du SHCF et avaient terminé les évaluations de qualification avant de recevoir le volanesorsen 285 mg une fois par semaine ou à une fréquence réduite pour des raisons de sécurité ou de tolérance déterminées dans leur étude index. Au total, 67 patients ont été traités et 50 patients (74 %) restent sous traitement, comprenant 38 patients (76 %) dans le groupe de patients naïfs de traitement, 9 patients (18 %) dans le groupe volanesorsen de l'étude APPROACH et 3 patients (6 %) dans le groupe volanesorsen dans CS16. Sur les 50 patients prenant toujours le traitement, 8 ont momentanément arrêté l'administration, 8 ont fait l'objet d'un ajustement de la posologie, et 29 ont momentanément arrêté l'administration et procédé à un ajustement de la posologie.

Les données les plus récentes de l'étude CS7 en cours sont fournies dans le tableau 6. La variation en pourcentage du taux de TG à jeun entre les valeurs initiales de l'étude index et le Mois 3 en ouvert pour les patients des groupes volanesorsen de l'étude APPROACH et de CS16 était de -49,2 % et -64,9 %, respectivement. La variation en pourcentage du taux de TG à jeun entre les valeurs initiales de l'étude index et le Mois 6 et le Mois 12 en ouvert pour les patients des groupes volanesorsen de l'étude APPROACH était de -54,8 % et -35,1 %, respectivement.

Tableau 6 : Résumé des taux de triglycérides à jeun (moyenne, [ET, ETM], mg/dl), au cours du temps dans l'étude CS7

Point de mesure	Groupe de patients naïfs de traitement (Valeur initiale de l'étude en ouvert ^a , N = 51)			Volanesorsen dans l'étude APPROACH (Valeur initiale de l'étude index ^a , N = 14)			Volanesorsen dans CS16 (Valeur initiale de l'étude index ^a , N = 3)		
	n	Valeur observée	Variation en % par rapport aux valeurs initiales dans CS7	n	Valeur observée	Variation en % par rapport aux valeurs initiales dans l'étude APPROACH	n	Valeur observée	Variation en % par rapport aux valeurs initiales dans CS16
Valeur initiale ^a	51	2341 (1 193, 167)	-	14	2 641 (1 228, 328)	-	3	2 288 (1 524, 880)	-
Mois 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)

Mois 6	49	1032 (695, 99)	-45,5 (42,9, 6,1)	13	1 248 (927, 257)	-54,8 (23,8, 6,6)	3	1215 (610, 352)	-43.0 (19.7, 11.4)
Mois 12	39	1 345 (959, 154)	-31,6 (44,6, 7,1)	12	1 670 (1198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1 369 (897, 518)	-39,9 (34,2, 19,7)
Mois 15	22	1 374 (1090, 232)	-36,4 (41,0, 8,7)	10	1 886 (1219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	0	NC	NC
Mois 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	NC	NC

^a Les valeurs initiales pour le groupe de patients naïfs de traitement étaient issues de l'étude en ouvert CS7 et les valeurs initiales pour les groupes volanesorsen de l'étude APPROACH et de CS16 étaient issues de l'étude index respective.

NC = non calculé

Personnes âgées

Les études cliniques ont inclus 4 patients atteints du SHCF, âgés de 65 ans, traités par volanesorsen dans des études contrôlées randomisées (étude de phase II CS2, 1 patient ; APPROACH 3 patients) et 6 patients âgés de 65 ans et plus dans l'étude d'extension en ouvert (CS7). Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, cependant les données sont limitées dans cette sous-population.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le volanesorsen dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du syndrome de chylomicronémie familiale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacodynamiques

Absorption

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

Après une dose de 285 mg une fois par semaine chez des patients atteints du SHCF, la moyenne géométrique estimée (coefficient de variation en pourcentage de la moyenne géométrique) de la C_{max} à l'état d'équilibre (eq) est de 8,92 µg/ml (35 %), l' ASC_{0-168h} est de 136 µg*h/ml (38 %) et la C_{min} est de 127 ng/ml (58 %) chez les patients qui restent négatifs pour les anticorps anti-médicament. Un schéma posologique alternatif de 285 mg de volanesorsen toutes les deux semaines a entraîné une $C_{min,eq}$ d'environ 58,0 ng/ml avec une C_{max} et une ASC similaires par rapport au schéma posologique administré une fois par semaine

Distribution

Le volanesorsen a été rapidement et largement distribué aux tissus après une administration sous-cutanée ou intraveineuse chez toutes les espèces évaluées. Le volume de distribution à l'état d'équilibre estimé (V_{eq}) chez les patients atteints du SHCF est de 330 l. Le volanesorsen est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 98 %) et la liaison est indépendante de la concentration.

Des études *in vitro* ont montré que le volanesorsen n'est pas un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-glycoprotein, P-gp), de la protéine de résistance au cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP), des polypeptides transporteurs d'anions organiques (organic anion transporting polypeptides, OATP) (OATP1B1, OATP1B3), de la pompe d'export des sels biliaires (bile salt export pump, BSEP), des transporteurs de cations organiques (organic cation transporters, OCT) (OCT1, OCT2) ou des transporteurs d'anions organiques (organic anion transporters, OAT) (OAT1, OAT3).

Biotransformation

Le volanesorsen n'est pas un substrat du métabolisme du CYP et est métabolisé dans les tissus par des endonucléases pour former des oligonucléotides plus courts qui sont ensuite des substrats pour le métabolisme supplémentaire par des exonucléases. Le volanesorsen non modifié est le principal composant circulant.

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

Élimination

L'élimination implique à la fois le métabolisme dans les tissus et l'excrétion dans l'urine. La récupération urinaire de la molécule parent était limitée chez les humains, moins de 3 % de la dose sous-cutanée administrée ayant été récupérée dans les 24 heures suivant l'administration de la dose. Le médicament parent et les métabolites à chaînes raccourcies 5-mer à 7-mer représentaient environ 26 % et 55 % des oligonucléotides récupérés dans l'urine, respectivement. Après administration sous-cutanée, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 2 à 5 semaines.

Chez les animaux, l'élimination du volanesorsen était lente et se produisait principalement par excrétion urinaire, reflétant une clairance plasmatique rapide principalement par rapport aux tissus. Le volanesorsen et des métabolites oligonucléotidiques plus courts (principalement les métabolites 7-mer [produits à partir des délétions 3' ou 5']) ont été identifiés dans l'urine humaine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du volanesorsen à dose unique et à doses multiples chez des volontaires sains et chez des patients atteints d'hypertriglycéridémie a montré que la C_{max} du volanesorsen est proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses de 100 à 400 mg et que l'ASC est légèrement plus que proportionnelle à la dose sur le même intervalle de doses. L'état d'équilibre a été atteint environ 3 mois après avoir commencé la prise de volanesorsen. Une accumulation de C_{min} a été observée (7 à 14 fois) et une absence d'augmentation ou une augmentation minimale de la C_{max} ou de l'ASC a été observée après une administration SC hebdomadaire pour une dose de 200 à 400 mg. Une certaine accumulation de l'ASC et de la C_{max} a été observée pour les doses de 50 à 100 mg. Étant donné que la dose administrée sera de 285 mg toutes les deux semaines, soit 142,5 mg par semaine, on ne prévoit qu'une faible augmentation de la C_{max} ou de l'ASC par une administration multiple dans le cadre clinique.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une analyse pharmacocinétique de population suggère que l'insuffisance rénale légère et modérée n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition systémique au volanesorsen. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du volanesorsen chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est inconnue.

Âge, sexe, poids et origine ethnique

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le poids corporel, le sexe ou l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au volanesorsen. Les données disponibles sur les patients de plus de 75 ans sont limitées.

Formation d'anticorps anti-volanesorsen affectant la pharmacocinétique

La formation d'anticorps liés au volanesorsen a semblé augmenter la C_{\min} totale d'un facteur de 2 à 19.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Des réductions de la numération plaquettaire dépendantes de la dose et du temps ont été observées dans des études à doses répétées menées chez des singes cynomolgus. La diminution a été progressive, auto-entretenu et n'a pas diminué à des niveaux indésirables. Chez les singes, une thrombocytopénie sévère a été observée dans l'étude de 9 mois dans les groupes traités par le médicament à des expositions cliniquement pertinentes et a également été observée dans des études cliniques. La diminution de la numération plaquettaire n'a pas été aiguë et a diminué à des niveaux inférieurs à 50 000 cellules/ μ l. La numération plaquettaire s'est rétablie après l'arrêt du traitement, mais a diminué de nouveau en-dessous de 50 000 cellules/ μ l après la reprise du traitement chez certains singes. Une diminution de la numération plaquettaire a également été observée dans des études à doses répétées menées chez des rongeurs. Le mode d'action pour la thrombocytopénie observée est actuellement inconnu.

Dans des études non cliniques, les taux de volanesorsen dans le lait étaient très faibles chez des souris allaitantes. Les concentrations dans le lait maternel de souris étaient > 800 fois inférieures aux concentrations tissulaires efficaces dans le foie maternel. En raison de la faible biodisponibilité orale du volanesorsen, il est considéré comme peu probable que ces faibles concentrations dans le lait entraînent une exposition systémique par 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 préparation injectable.

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

5 ans.

Ce médicament peut être sorti du réfrigérateur et conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (en dessous de 30 °C) pendant une durée maximale de 6 semaines. Pendant cette période de 6 semaines, il peut être conservé si nécessaire entre la température de réfrigération et la température ambiante (jusqu'à 30 °C). Ce médicament doit être éliminé immédiatement s'il n'est pas utilisé dans les 6 semaines suivant sa première sortie du réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Seringue préremplie unidose en verre de type I avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconé et une aiguille pré-fixée munie d'un capuchon, remplie pour fournir 1,5 ml de solution.

Présentations : une seringue préremplie ou multipack contenant 4 (4 boîtes de 1) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être inspecté visuellement avant l'administration. La solution doit être transparente et incolore à légèrement jaune. Si la solution est trouble ou contient des particules visibles, le contenu ne doit pas être injecté et le produit doit être rapporté à la pharmacie.

N'utilisez chaque seringue préremplie qu'une seule fois, puis placez-la dans un contenant pour objets pointus et tranchants afin de l'éliminer conformément aux réglementations locales.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1360/001

EU/1/19/1360/002

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

Date de première autorisation : 03 mai 2019

Date de dernier renouvellement : 04 février 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- ### **• Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Waylivra dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, y compris des moyens de communication, des modalités de distribution et de tout autre aspect du programme avec l'autorité nationale compétente.

Ce programme a pour objectif de fournir des informations sur les risques de thrombocytopénie et d'hémorragies ; de donner des conseils sur la surveillance des plaquettes et de décrire l'algorithme d'ajustement de la fréquence des administrations.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État membre où Waylivra est commercialisé, tous les professionnels de santé, les patients et/ou soignants susceptibles de prescrire, dispenser ou utiliser Waylivra ont accès au kit d'éducation suivant :

- Matériel éducatif destiné aux médecins
- Kit d'information destiné aux patients

- **Le matériel éducatif destiné aux médecins** doit contenir :
 - Le résumé des caractéristiques du produit
 - Le guide pour les professionnels de santé

- **Le guide pour les professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants :
 - Informations pertinentes sur la thrombocytopénie et les hémorragies sévères
 - Description de la population exposée à un risque plus élevé de thrombocytopénie et d'hémorragies (p. ex., patients pesant moins de 70 kg) et des patients pour lesquels Waylivra est contre-indiqué (c.-à-d. les patients présentant une thrombocytopénie chronique ou inexplicée)
 - Recommandations concernant la surveillance du taux de plaquettes, y compris les recommandations concernant l'ajustement de la dose, avant et pendant le traitement
 - Les patients doivent être informés du risque de thrombocytopénie et du fait qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin en cas de signes de saignement. Il doit être rappelé aux patients qu'ils doivent lire la notice et le guide destiné aux patients et/ou aux soignants
 - Informations sur le registre du SFC et l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) et sur l'importance de participer à ces études

- **Le kit d'information destiné aux patients** doit contenir :
 - La notice
 - Le guide destiné aux patients et/ou soignants

- **Le guide destiné aux patients et/ou soignants** doit contenir les éléments clés suivants :
 - Informations pertinentes sur la thrombocytopénie et les saignements importants
 - Importance de la surveillance du taux de plaquettes
 - Nécessité éventuelle de procéder à des ajustements de la dose ou d'effectuer des pauses thérapeutiques en fonction des résultats de la numération plaquettaire
 - Nécessité de connaître les signes de thrombocytopénie et de surveiller leur apparition et importance de consulter immédiatement un professionnel de santé le cas échéant

- Informations relatives au registre du SFC et à l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) et invitation à participer à ces études.
- Déclaration de tout effet indésirable du médicament à un professionnel de santé

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
<p>Étude de sécurité post-autorisation (PASS) non interventionnelle : le demandeur doit mener une étude reposant sur la création d'un registre en vue d'évaluer la sécurité de Waylivra en termes de thrombocytopénie et d'hémorragies (y compris les taux d'incidence, la sévérité et l'issue) chez les patients atteints du SHFC traités conformément aux recommandations posologiques et à l'algorithme des doses et d'étudier l'adhésion en termes de surveillance du taux de plaquettes et d'ajustements de la dose requis. Les résultats de cette étude devront être soumis.</p> <p>Le demandeur assurera le suivi à long terme des patients du registre</p>	Troisième trimestre 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – BOÎTE UNIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Waylivra 285 mg solution injectable en seringue préremplie
volanesorsen

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 200 mg de volanesorsen sodium, équivalent à 190 mg de volanesorsen.
Chaque seringue préremplie unidose contient 285 mg de volanesorsen dans 1,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Peut être conservé à température ambiante pendant une durée maximale de 6 semaines.
Date de premier retrait du réfrigérateur :

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – MULTIPACK AVEC ENCADRÉ BLEU

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Waylivra 285 mg solution injectable en seringue préremplie
volanesorsen

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 200 mg de volanesorsen sodium, équivalent à 190 mg de volanesorsen.
Chaque seringue préremplie unidose contient 285 mg de volanesorsen dans 1,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
Multipack : 4 (4 boîtes de 1) seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Peut être conservé à température ambiante pendant une durée maximale de 6 semaines.
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR – MULTIPACK SANS ENCADRÉ BLEU

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Waylivra 285 mg solution injectable en seringue préremplie
volanesorsen

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 200 mg de volanesorsen sodium, équivalent à 190 mg de volanesorsen.
Chaque seringue préremplie unidose contient 285 mg de volanesorsen dans 1,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
1 seringue préremplie. Composant d'un multipack, ne peut pas être vendue séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. Peut être conservé à température ambiante pendant une durée maximale de 6 semaines.
Date de premier retrait du réfrigérateur :

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur afin de la protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Waylivra

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}
SN: {numéro}
NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Waylivra 285 mg injection
volanesorsen
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

NOTICE : Information de l'utilisateur

Waylivra 285 mg solution injectable en seringue préremplie volanesorsen

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Waylivra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Waylivra
3. Comment utiliser Waylivra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Waylivra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Waylivra et dans quel cas est-il utilisé

Waylivra contient la substance active volanesorsen, qui aide à traiter une maladie appelée syndrome de chylomicronémie familiale (SHCF). Le SHCF est une maladie génétique qui entraîne des taux anormalement élevés de graisses appelées triglycérides dans le sang. Ceci peut entraîner une inflammation de votre pancréas, provoquant une douleur intense. Associé à un régime contrôlé à faible teneur en matière grasse, Waylivra aide à réduire les taux de triglycérides dans votre sang.

Waylivra peut être prescrit lorsque vous avez déjà reçu d'autres médicaments utilisés pour diminuer les taux de triglycérides dans le sang qui n'ont pas été suffisamment efficaces.

Vous ne recevrez Waylivra que si une analyse génétique a confirmé que vous êtes atteint(e) du SHCF et que votre risque de pancréatite est considéré comme très élevé.

Vous devez continuer à suivre le régime à très faible teneur en matières grasses que votre médecin vous a prescrit pendant le traitement par Waylivra.

Ce médicament est destiné aux patients âgés de 18 ans et plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Waylivra

N'utilisez jamais Waylivra :

- si vous êtes allergique au volanesorsen ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une affection appelée thrombocytopénie, ce qui signifie que vous avez un très faible taux de plaquettes dans votre sang (moins de $140 \times 10^9/l$). Vous pouvez le remarquer si

vous présentez une blessure qui entraîne des saignements dont l'arrêt prend beaucoup de temps (plus de 5 à 6 minutes pour une égratignure de la peau). Ce taux de plaquettes sera contrôlé par votre médecin avant de commencer le traitement par ce médicament. Il est possible que vous ignoriez que vous présentez cette affection jusqu'à ce moment, ou ce qui pourrait l'avoir causée.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, ou si vous avez des doutes, consultez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien avant d'utiliser Waylivra.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Waylivra si vous avez ou avez eu l'un des problèmes médicaux suivants :

- Des taux de triglycérides très élevés qui ne sont pas dus au SHCF.
- Un taux de plaquettes bas (thrombocytopénie), un type de cellule du sang dont l'agglutination aide à la coagulation de celui-ci ; votre médecin demandera une analyse de sang permettant de vérifier le nombre de plaquettes dans votre sang avant que vous ne commenciez à utiliser ce médicament.
- Tout problème de foie ou de rein.

Analyses de sang

Votre médecin demandera une analyse de sang pour vérifier le taux de plaquettes dans votre sang avant que vous ne commenciez à utiliser ce médicament, puis à intervalles réguliers pendant toute la durée du traitement par Waylivra afin de suivre le taux de plaquettes. Vous devez consulter votre médecin immédiatement si vous présentez des signes évocateurs d'un faible taux de plaquettes, comme des saignements inhabituels ou prolongés, des taches rouges apparaissant sur la peau (appelées pétéchies), des ecchymoses inexplicables, un saignement qui ne s'arrête pas ou des saignements de nez, ou si vous ressentez une raideur du cou ou un mal de tête intense.

Votre médecin pourra également demander des analyses de sang tous les 3 mois pour vérifier d'éventuels signes de lésions du foie. Vous devez consulter votre médecin immédiatement si vous présentez des signes d'atteinte du foie, comme un jaunissement de la peau et du blanc des yeux, une douleur ou un gonflement de l'abdomen, des nausées ou des vomissements, une confusion ou une sensation générale de malaise.

Si nécessaire, votre médecin pourra modifier la fréquence à laquelle vous utilisez ce médicament ou pourra l'arrêter pendant un certain temps. Il sera peut-être nécessaire que vous consultiez un spécialiste des troubles sanguins, afin de déterminer si vous devez continuer le traitement par Waylivra ou l'arrêter.

Analyses d'urine

Votre médecin pourra demander une analyse d'urine et/ou de sang tous les 3 mois pour vérifier d'éventuels signes de lésions des reins. Vous devez consulter votre médecin immédiatement si vous présentez des signes d'atteinte rénale, comme un gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, si vous urinez moins que d'habitude, si vous présentez un essoufflement, des nausées, une confusion ou si vous ressentez une fatigue ou une somnolence.

Alimentation

Avant de commencer à prendre ce médicament, vous devez suivre un régime alimentaire destiné à réduire les taux de triglycérides dans votre sang.

Il est important de maintenir ce régime alimentaire hypolipidémiant lorsque vous utilisez Waylivra.

Enfants et adolescents

N'utilisez pas Waylivra si vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans. Waylivra n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Waylivra

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est important d'informer votre médecin si vous êtes déjà traité(e) par l'un des médicaments suivants :

- Les médicaments pour prévenir les caillots de sang, par exemple l'acide acétylsalicylique, le dipyridamol ou la warfarine.
- D'autres médicaments susceptibles de modifier la formation de caillots sanguins, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène, des médicaments utilisés pour prévenir les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux tels que le clopidogrel, le ticagrélor et le prasugrel, des antibiotiques tels que la pénicilline, des médicaments tels que la ranitidine (utilisée pour réduire l'acide gastrique) et la quinine (utilisée pour traiter le paludisme).
- Les médicaments qui peuvent provoquer des problèmes hépatiques, comme le paracétamol.

Waylivra avec de l'alcool

L'effet de la prise de Waylivra avec de l'alcool est inconnu. Vous devez éviter de consommer l'alcool pendant le traitement par ce médicament en raison du risque d'atteinte hépatique.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. L'utilisation de Waylivra pendant la grossesse devrait être évitée.

On ne sait pas si Waylivra est excrété dans le lait maternel. Il est recommandé que vous discutiez de l'allaitement avec votre médecin pour évaluer ce qui est préférable pour vous et votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Waylivra n'est pas susceptible d'influer sur votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est quasiment « sans sodium ».

3. Comment utiliser Waylivra

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin devra écarter d'autres causes de taux élevés de triglycérides, comme le diabète ou des troubles de la thyroïde.

Votre médecin vous indiquera à quelle fréquence vous devez prendre ce médicament. Il peut modifier la fréquence à laquelle vous l'utilisez ou l'arrêter pendant un certain temps ou définitivement, en fonction des résultats de vos analyses de sang et d'urine, ou de la survenue d'effets indésirables.

Vous ou votre soignant serez formé(e) sur la façon d'utiliser Waylivra conformément aux instructions de cette notice. Waylivra doit être injecté sous votre peau de la manière indiquée par le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien, et vous devez vous assurer d'injecter tout le liquide présent dans la seringue. Chaque seringue préremplie à usage unique de ce médicament vous fournit une dose de 285 mg dans 1,5 ml.

Avant d'utiliser ce médicament, il est important que vous lisiez, compreniez et observiez les instructions d'utilisation.

Les instructions d'utilisation sont fournies à la fin de cette notice.

Si vous avez utilisé plus de Waylivra que vous n'auriez dû

Si vous injectez trop de Waylivra, contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien, ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Si vous oubliez d'utiliser Waylivra

Si vous oubliez de prendre une dose, contactez votre médecin pour savoir quand prendre votre prochaine dose. Si l'oubli est constaté dans les 48 heures, la dose oubliée doit être prise dès que possible. Au-delà de ce laps de temps, la dose oubliée doit être omise et la dose suivante injectée comme prévu. Ne pas injecter plus d'une dose au cours d'une période de deux jours.

Si vous arrêtez d'utiliser Waylivra

N'arrêtez pas d'utiliser Waylivra sauf si vous avez parlé d'arrêter ce médicament avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions concernant l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, contactez immédiatement votre médecin :

- Symptômes pouvant indiquer un taux bas de plaquettes dans le sang (les plaquettes sont des cellules importantes pour la coagulation du sang). Vous devez consulter votre médecin immédiatement si vous présentez des signes évocateurs d'un taux de plaquettes bas, comme des saignements inhabituels ou prolongés, des taches rouges apparaissant sur la peau (appelées pétéchies), des ecchymoses inexpliquées, un saignement qui ne s'arrête pas ou des saignements de nez, ou si vous ressentez une raideur du cou ou un mal de tête intense.

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- Réactions au site d'injection (douleur, rougeur, chaleur, sécheresse, gonflement, démangeaisons, picotements, durcissement, boutons, ecchymose, saignement, engourdissement, changement de couleur ou sensation de brûlure au site d'injection). Vous pouvez réduire les risques de présenter une réaction au site d'injection si vous attendez que Waylivra soit à température ambiante avant de l'injecter, et en appliquant de la glace sur le site d'injection après l'injection.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Analyses de sang montrant des taux de globules blancs anormalement élevés ou bas dans votre sang
- Tendance aux ecchymoses, ecchymoses excessives ou ecchymoses sans cause évidente
- Saignement sous la peau semblable à une éruption cutanée, saignement des gencives ou de la bouche, présence de sang dans l'urine ou les selles, saignement de nez ou menstruations anormalement abondantes
- Réaction allergique, dont les symptômes comprennent une éruption cutanée, une raideur articulaire ou de la fièvre
- Présence de sang ou de protéines dans l'urine
- Variations des résultats de certaines analyses sanguines, y compris :
 - o augmentation du taux de certains constituants dans votre sang : créatinine, urée, transaminases, enzymes hépatiques
 - o augmentation du temps de coagulation du sang
 - o chute des taux d'hémoglobine dans votre sang

- chute du débit sanguin rénal
- Diabète, dont les symptômes incluent une augmentation de la soif, un besoin fréquent d'uriner (particulièrement la nuit), une faim intense, une fatigue sévère et une perte de poids inexpliquée
- Difficultés à dormir
- Maux de tête, engourdissement, picotements ou fourmillements, sensation de faiblesse ou évanouissement, étourdissements ou tremblements
- Troubles visuels, telles que lumières clignotantes ou cécité brève et temporaire dans un œil, saignements sous la surface de l'œil ou vision floue
- Hypertension artérielle
- Bouffées de chaleur, augmentation de la transpiration, sueurs nocturnes, frissons, sensation de chaleur, douleur, syndrome pseudo-grippal ou sensation générale de malaise
- Toux, difficulté à respirer, nez bouché, gonflement de la gorge, respiration sifflante
- Nausées ou vomissements, sécheresse de la bouche, diarrhée, gonflement du cou, du visage ou des gencives, douleur ou gonflement de l'estomac, indigestion
- Rougeur de la peau, éruption cutanée, boutons, épaissement cutané ou cicatrices, ou démangeaisons cutanées connues sous le nom de « urticaire »
- Douleurs musculaires, douleur dans les mains ou les pieds, douleurs ou raideur articulaires, douleurs dorsales, douleurs dans le cou, douleurs dans la mâchoire, spasmes musculaires ou autres douleurs corporelles
- Fatigue sévère, faiblesse ou manque d'énergie, rétention d'eau, douleur thoracique sans origine cardiaque

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Waylivra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette de la seringue après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Waylivra peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une durée maximale de 6 semaines après son retrait du réfrigérateur. Pendant cette période, ce médicament peut être conservé à température ambiante ou replacé au réfrigérateur, selon les besoins. La date à laquelle vous retirez la boîte du réfrigérateur pour la première fois doit être inscrite sur l'emballage extérieur dans l'espace indiqué. S'il n'est pas utilisé dans les 6 semaines après le premier retrait du réfrigérateur, le médicament doit être éliminé. Si la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la seringue est dépassée pendant la période de 6 semaines à température ambiante, la seringue ne doit pas être utilisée et doit être jetée.

N'utilisez pas ce médicament si la solution est trouble ou contient des particules ; elle doit être transparente et incolore à légèrement jaune.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Waylivra

La substance active est le volanesorsen. Chaque seringue préremplie unidose contient 285 mg de volanesorsen dans 1,5 ml de solution.

Les autres ingrédients sont l'eau pour eau pour préparation injectable, l'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique (pour ajuster le niveau d'acidité, voir la rubrique 2 sous « Sodium »).

Comment se présente Waylivra et contenu de l'emballage extérieur

Waylivra est fourni dans un emballage contenant une seringue unidose avec une aiguille et un capuchon d'aiguille, préremplie d'une solution transparente, incolore à jaune pâle. Elle est remplie de manière à délivrer 1,5 ml de solution lors de l'enfoncement complet du piston de la seringue.

Ce médicament est disponible sous la forme d'une boîte unidose contenant 1 seringue préremplie, ou d'un multipack de 4 seringues préremplies (4 boîtes unidoses).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

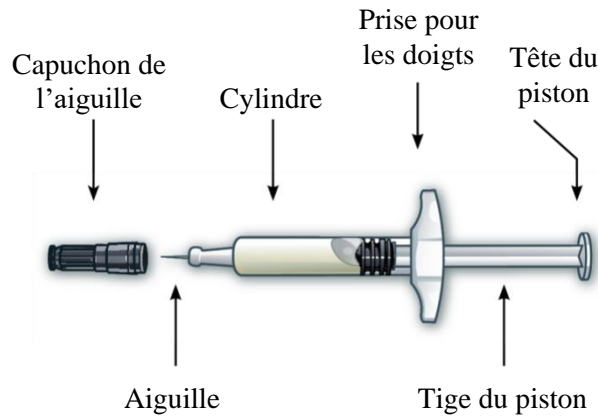
L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Mode d'emploi

Waylivra est une solution injectable administrée sous la peau avec une seringue préremplie jetable à usage unique.

N'utilisez pas Waylivra avant d'avoir entièrement compris la procédure décrite ci-dessous. Si vous avez des questions sur la façon d'utiliser Waylivra, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Composants de la seringue préremplie



Préparez-vous à l'injection

1. Lavez-vous les mains et rassemblez le matériel

Lavez-vous les mains soigneusement avec du savon (pendant au moins 3 minutes) et séchez-les bien. Placez les éléments suivants sur une surface propre et plane dans un endroit bien éclairé (Figure A).

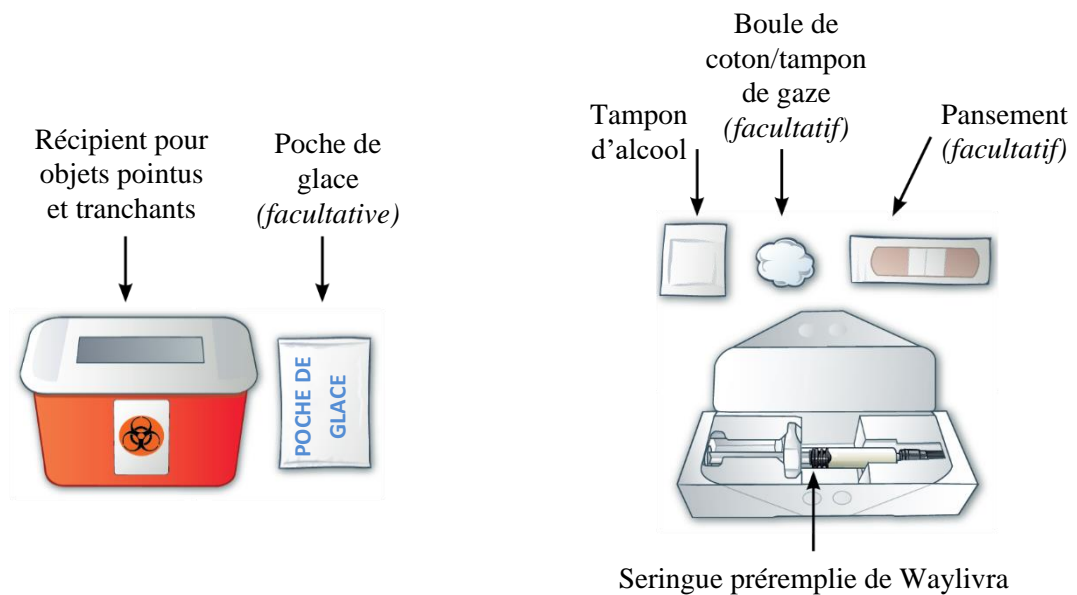


Figure A

2. Laissez la solution injectable atteindre la température ambiante

Si la seringue était placée dans le réfrigérateur, laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante en la retirant du réfrigérateur au moins 30 minutes avant l'injection.

L'injection d'un liquide froid peut provoquer des réactions au site d'injection, telles qu'une douleur, une rougeur ou un gonflement.

Ne réchauffez pas la seringue de toute autre manière, par exemple au four à micro-ondes ou avec de l'eau chaude.



Figure B

3. Vérifiez la date de péremption

Vérifiez la date de péremption figurant sur la boîte.

La date de péremption figurant sur l'emballage correspond à la durée de vie du produit lorsqu'il est réfrigéré.

La date à laquelle vous retirez la boîte du réfrigérateur pour la première fois doit être inscrite sur l'emballage extérieur dans l'espace indiqué.

N'utilisez pas Waylivra si la date de péremption est dépassée ou s'il a été conservé plus de 6 semaines à température ambiante. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien pour obtenir un nouvel approvisionnement en médicament.

4. Retirez la seringue et inspectez le médicament.

Ouvrez la boîte et retirez la seringue en saisissant le cylindre de la seringue et en le tirant tout en le tenant bien droit (Figure C).

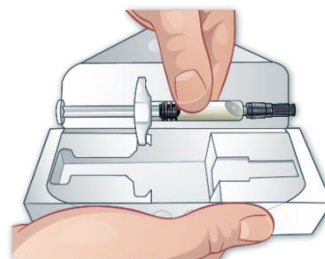


Figure C

Examinez le liquide dans la seringue. Le médicament doit être transparent à légèrement jaune. La présence d'une grosse bulle d'air est normale (Figure D).

N'essayez pas d'éliminer la bulle d'air avant l'injection. L'injection de la solution avec la bulle d'air est sans danger.

N'utilisez pas la seringue préremplie si le liquide est trouble ou contient des particules flottantes.

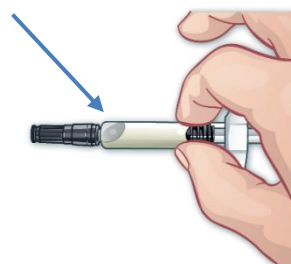


Figure D

5. Choisissez un site d'injection

En cas d'auto-injection :

Estomac - Zone de l'estomac comme indiqué, à l'exception d'une zone de 5 cm autour du nombril.

Cuisses - Zone avant, médiane comme indiqué (Figure E).

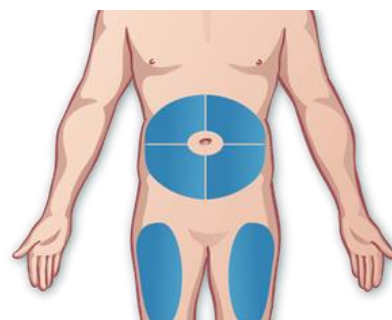


Figure E

Si vous administrez une injection à un tiers en tant que soignant, en plus des sites ci-dessus :

Bras - Arrière de la zone supérieure, tel qu'illustré (Figure F).

Pour toutes les injections :

Alternez le site d'injection à chaque injection.

L'injection doit être évitée au niveau de la taille où les vêtements peuvent provoquer une pression ou un frottement.

N'injectez pas la solution dans des tatouages, des grains de beauté, des cicatrices, des marques de naissance, des ecchymoses, des éruptions cutanées ou des zones où la peau est sensible, rouge, dure, abîmée, brûlée ou enflammée.

Parlez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr(e) de l'endroit où réaliser l'injection.

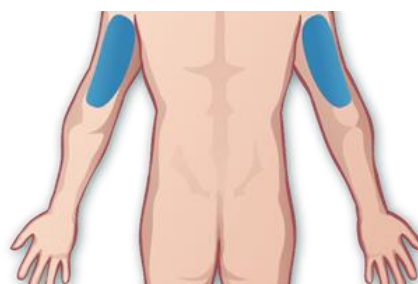


Figure F

Injection

6. Préparez le site d'injection

Nettoyez le site d'injection choisi avec un tampon d'alcool (Figure G).

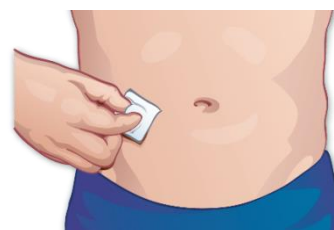


Figure G

7. Retirez le capuchon de l'aiguille

Retirez le capuchon de l'aiguille en tenant le cylindre de la seringue avec l'aiguille pointée dans la direction opposée à vous et en retirant le capuchon de l'aiguille tout droit (Figure H).

Il est possible d'observer une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille. Ceci est normal.

Ne tenez pas la tige du piston ou la tête du piston tout en retirant le capuchon de l'aiguille.

N'utilisez pas la seringue préremplie si l'aiguille semble endommagée.

N'utilisez pas la seringue préremplie si elle est tombée avec le capuchon de l'aiguille retiré.

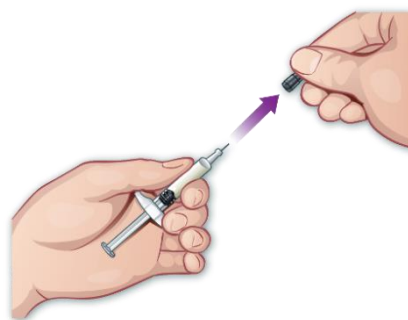


Figure H

8. Pincez la peau

En utilisant votre main libre, pincez la peau autour du site d'injection (Figure I).



Figure I

9. Insérez l'aiguille

Insérez l'aiguille dans le site d'injection avec un mouvement rapide et ferme sans toucher la tête du piston. L'aiguille doit être insérée à un angle de 45 degrés par rapport à la surface de la peau (Figure J).



Figure J

10. Injectez Waylivra

Injectez le liquide en tenant la seringue avec votre pouce placé sur le piston, et **enfoncez doucement** le piston autant que possible, jusqu'à ce que la seringue soit complètement vide (Figures K et L).

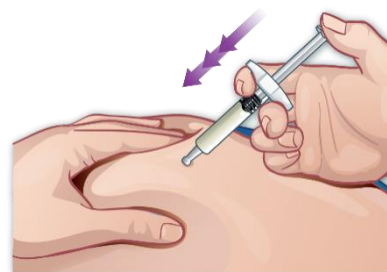


Figure K



Figure L

11. Retirez l'aiguille

Retirez l'aiguille du site d'injection selon le même angle que l'angle d'insertion (Figure M).

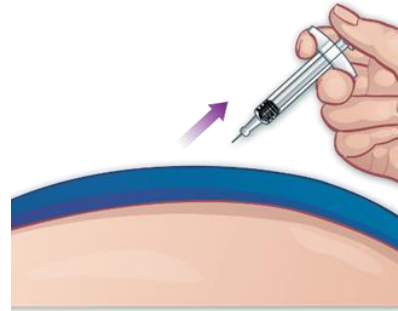


Figure M

Après l'injection

12. Jetez la seringue usagée dans un récipient pour objets pointus et tranchants

Immédiatement après l'injection, jetez la seringue usagée conformément aux instructions de votre professionnel de santé, généralement dans un récipient pour objets pointus et tranchants (Figure N) en procédant selon l'ordre indiqué.

Jetez le capuchon de l'aiguille après l'injection.

Ne rebouchez pas la seringue.

Si vous ne disposez pas d'un récipient pour objets pointus et tranchants, vous pouvez utiliser une poubelle qui doit :

- être composée de plastique robuste ;
- être fermée par un couvercle hermétique, résistant à la perforation et empêchant les objets tranchants d'en sortir ;
- rester droite et stable pendant l'utilisation ;
- être étanche ;
- être étiquetée de façon appropriée pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du contenant.

Lorsque votre récipient pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez suivre les directives locales concernant l'élimination appropriée des récipients pour objets pointus et tranchants. Il peut exister réglementations locales spécifiques concernant es modalités d'élimination des aiguilles et des seringues usagées. Demandez à votre pharmacien ou consultez le site internet de votre



Figure N

administration locale de santé publique (si disponible) pour plus de détails sur la façon dont vous devez éliminer les objets tranchants dans votre région.

Ne jetez pas votre récipient usagé pour objets pointus et tranchants dans vos ordures ménagères.

Ne recyclez pas votre récipient usagé pour objets pointus et tranchants.

Tenez toujours votre récipient pour objets pointus et tranchants hors de portée des enfants et des animaux domestiques.

13. Traitez le site d'injection

Si vous voyez du sang à l'endroit où vous avez réalisé l'injection, exercez une légère pression sur le site avec un morceau de coton ou de la gaze stérile et un pansement si nécessaire (Figure O).



Figure O

Vous pouvez également appliquer de la glace sur le site d'injection pour réduire la douleur, les rougeurs ou l'inconfort (Figure P).



Figure P

Conservation

Informations relatives à la conservation du médicament

Lorsque vous recevez Waylivra pour la première fois, les seringues préremplies doivent être conservées dans leur emballage au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Waylivra peut être conservé à température ambiante (entre 8°C et 30°C), dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière, pendant une durée maximale de 6 semaines. Pendant cette période de 6 semaines, ce médicament peut être conservé à température ambiante ou replacé au réfrigérateur.

Ne congelez pas la seringue préremplie de Waylivra.

Ne sortez pas le capuchon de l'aiguille de l'emballage et ne le retirez pas avant d'être prêt(e) à réaliser l'injection.

Éliminez immédiatement ce médicament s'il n'est pas utilisé dans les 6 semaines suivant sa première sortie du réfrigérateur. Vous devez vous référer à la date que vous avez inscrite sur la boîte pour vous en assurer.