

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 thrombocytémie 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/des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)/des 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. Il ne doit pas être administré 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 m². 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, c.-à-d. qu'il est essentiellement « 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, survenue chez 29 % des patients, la thrombocytopénie, survenue chez 21 % des patients (voir rubrique 4.4) et les réactions au site d'injection, survenues chez 82 % des patients pendant les études pivots.

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 gravité.

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables observés dans des études cliniques menées chez des patients atteints du SHCF (N = 87)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Leucopénie Lymphopénie Éosinophilie Purpura thrombocytopénique immunitaire Hématome spontané
Affections du système immunitaire		Réaction d'immunisation Hypersensibilité Réaction à type de maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diabète sucré
Affections psychiatriques		Insomnie

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Syncope Hypoesthésie Présyncope Migraine rétinienne Étourdissement Tremblement
Affections oculaires		Hémorragie conjonctivale Vision floue
Affections vasculaires		Hypertension Hémorragie Hématome Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Œdème pharyngé Sifflement Épistaxis Toux Congestion nasale
Affections gastro-intestinales		Nausées Diarrhée Vomissement Distension abdominale Douleur abdominale Sécheresse buccale Saignement gingival Hémorragie buccale Augmentation de la taille de la parotide Dyspepsie Gonflement des gencives
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème Prurit Rash Urticaire Hyperhydrose Pétéchies Ecchymose Sueurs nocturnes Papule Hypertrophie cutanée Gonflement du visage
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Arthralgie Douleur dans les membres Arthrite Douleur musculo-squelettique Dorsalgie Douleur cervicale Douleur de la mâchoire Spasmes musculaire Raideur articulaire Myosite Arthrite périphérique

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'injection Douleur au site d'injection Gonflement au site d'injection Décoloration du site d'injection Induration du site d'injection Prurit au site d'injection Ecchymose au site d'injection Frissons Œdème au site d'injection	Hématome au site d'injection Asthénie Fatigue Réaction au site d'injection Pyrexie Hypoesthésie au site d'injection Hémorragie au site d'injection Chaleur au site d'injection Sécheresse au site d'injection Pâleur au site d'injection Urticaire au site d'injection Vésicules au site d'injection Malaise Sensation de chaleur Syndrome grippal Inconfort au site d'injection Inflammation au site d'injection Masse au site d'injection Œdème Douleur Paresthésie au site d'injection Croûte au site d'injection Papule au site d'injection Rash au site d'injection Douleur thoracique non cardiaque Hémorragie au site de ponction veineuse
Investigations	Diminution de la numération plaquettaire	Hémoglobine diminuée Globules blancs diminués Augmentation de la créatinémie Augmentation de l'urée sanguine Diminution de la clairance rénale de la créatinine Augmentation des enzymes hépatiques Augmentation du rapport international normalisé Transaminases augmentées
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion

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, les 5 patients ayant arrêté le traitement en raison de la numération

plaquettaire incluait 2 patients dont la numération plaquettaire était $< 25 \times 10^9/l$ et 3 patients dont la numération plaquettaire était située entre $50 \times 10^9/l$ et $75 \times 10^9/l$. Il a également été rapporté dans cette étude qu'une diminution de la numération plaquettaire a été rapportée chez 11 patients (33 %) traités par volanesorsen contre 1 patient (3 %) ayant reçu le placebo et une thrombocytopénie chez 4 patients (12 %) traités par volanesorsen contre aucun des patients ayant reçu le placebo.

Dans l'extension en ouvert (CS7), des réductions confirmées de la numération plaquettaire à des valeurs inférieures à la normale ($140 \times 10^9/l$) ont été observées chez 52 patients (79 %) au total, dont 37 patients (74 %) du groupe naïf de traitement. Des réductions confirmées en dessous de $100 \times 10^9/l$ ont été observées chez 33 patients (50 %) au total, dont 24 patients (48 %) naïfs de traitement. Dans l'extension en ouvert, 11 patients ont arrêté le traitement en raison d'une thrombocytopénie et d'événements liés aux plaquettes. 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 lorsqu'elle était indiquée. Dans cette étude d'extension en ouvert, une diminution de la numération plaquettaire a été rapportée chez 16 patients (24 %) et une thrombocytopénie chez 14 patients (21 %).

Concernant les données combinées des études APPROACH et CS7, une diminution de la numération plaquettaire a été rapportée chez 25 patients (29 %) et une thrombocytopénie chez 18 patients (21 %).

Immunogénicité

Dans les études cliniques de phase 3 (CS16 et APPROACH), les analyses des anticorps anti-médicament étaient positives pour 16 % et 33 % 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 79 % des patients traités par volanesorsen dans l'étude APPROACH et chez 81 % des patients dans l'extension en ouvert (CS7). Des réactions au site d'injection sont survenues chez 80 % des patients traités par volanesorsen dans les deux études. 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 dans l'étude APPROACH et chez 1 patient dans l'extension en ouvert (CS7).

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/m^2 . 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 $2\,209 \text{ mg/dl}$ ($25,0 \text{ mmol/l}$). 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)

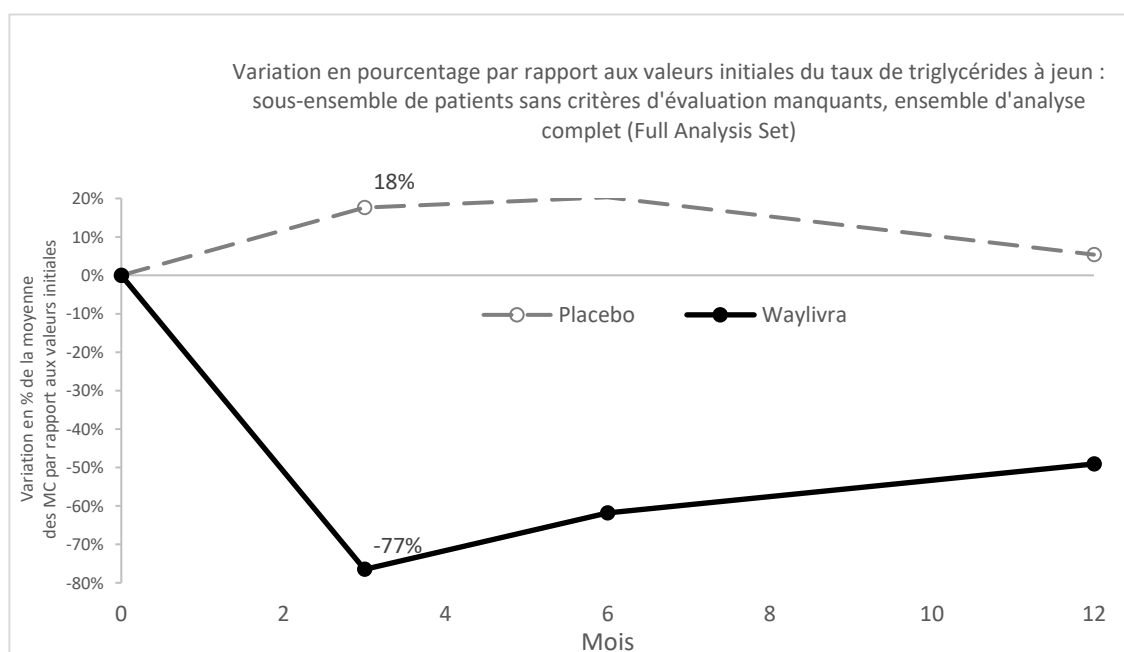
	Placebo (N = 33)	Volanesorsen 285 mg (N = 33)	Différence relative de la variation par rapport au placebo
Variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés (MC) (IC à 95 %)	+18 % (-4, 39)	-77 % (-97, -56)	-94 %* (-122, -67)
Variation absolue de la moyenne des MC (IC à 95 %) mg/dl ou mmol/l	+92 (-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 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, 68 patients ont été traités dans cette étude, dont 51 patients naïfs de traitement, 14 patients qui avaient reçu le volanesorsen dans l'étude CS6 et 3 patients qui l'avaient reçu dans l'étude CS16. Cinquante

patients ont momentanément arrêté l'administration, 45 ont fait l'objet d'un ajustement de la posologie et 41 ont momentanément arrêté l'administration et procédé à un ajustement de la posologie.

Les données de l'étude CS7 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, le mois 6, le mois 12 et le mois 24 en ouvert pour les patients des groupes volanesorsen de l'étude APPROACH était de -54,8 %, -35,1 % et -50,2 % respectivement.

Tableau 6 : Résumé des taux de triglycérides à jeun (moyenne, [ET, ETM], mg/dl), au cours du temps dans l'étude CS7 (N = 68)

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	n	Valeur observée	Variation en % par rapport aux valeurs initiales	n	Valeur observée	Variation en % par rapport aux valeurs initiales
Valeur initiale ^a	51	2 341 (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	1 215 (610, 352)	-43,0 (19,7, 11,4)
Mois 12	45	1 332 (962, 143)	-36,3 (44,2, 6,6)	12	1 670 (1 198, 346)	-35,1 (45,6, 13,2)	3	1 351 (929, 536)	-41,6 (36,3, 21,0)
Mois 15	34	1 328 (976, 167)	-35,6 (48,1, 8,2)	10	1 886 (1 219, 386)	-26,5 (57,4, 18,1)	2	1 422 (190, 135)	3,4 (23,3, 16,5)
Mois 18	27	1 367 (938, 181)	-37,5 (45,6, 8,8)	7	1 713 (1 122, 424)	-38,4 (32,2, 12,2)	2	1 170 (843, 596)	-24,0 (31,9, 22,6)
Mois 24	21	1 331 (873, 190)	-40,5 (47,4, 10,3)	5	1 826 (1 743, 780)	-50,2 (32,2, 14,4)	2	1 198 (1 177, 832)	-26,3 (56,0, 39,6)

^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.

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-glycoprotéine, 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 médicament 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.
St. James House
72 Adelaide Road, Dublin 2
D02 Y017
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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 mai 2019
Date de dernier renouvellement : 14 février 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/11/2022

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