

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Wainzua 45 mg injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg eplontersenu (jako eplontersen sodný) v 0,8 ml roztoku.

Jeden ml obsahuje 56 mg eplontersenu (jako eplontersen sodný).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6. 1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až žlutý roztok (pH přibližně 7,4 a osmolalita 250 až 330 mosm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Wainzua je indikován k léčbě polyneuropatie 1. nebo 2. stadia u dospělých pacientů s hereditární transthyretinovou amyloidózou (ATTRv).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být předepsána a monitorována lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hereditární transthyretinovou amyloidózou.

Dávkování

Doporučená dávka eplontersenu je 45 mg podávaná měsíčně.

Pacientům léčeným přípravkem Wainzua se doporučuje doplňování vitamínu A v dávkách přibližně 2500 IU až 3000 IU denně (viz bod 4.4).

Léčba má být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků (viz bod 5.1).

U pacientů progredujících do 3. stadia polyneuropatie má být rozhodnutí o pokračování léčby učiněno dle uvážení lékaře, a to na základě zhodnocení celkového přínosu a rizika.

Vynechaná dávka

Jestliže je dávka přípravku Wainzua vynechána, má být další dávka podána co nejdříve. Dávka se má podávat v měsíčních intervalech od data podání poslední dávky; dvojnásobná dávka se nepodává.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 45 až < 90 ml/min/1,73 m²) není nutná úprava dávkování. Eplontersen nebyl studován u pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² nebo s onemocněním ledvin v terminálním stadiu (viz bod 5.2) a má být u těchto pacientů používán pouze v případě, že očekávaný klinický přínos převáží nad potenciálním rizikem.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Eplontersen nebyl studován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a má být u těchto pacientů používán pouze v případě, že očekávaný klinický přínos převáží nad potenciálním rizikem (viz bod 5.2).

Pacienti podstupující transplantaci jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Wainzua nebyla hodnocena u pacientů podstupujících transplantaci jater. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Wainzua u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek Wainzua je určen k subkutánnímu podání. Přípravek Wainzua je předplněné pero určené pouze k jednorázovému použití.

První injekce podávána pacientem nebo pečovatelem má být podána pod vedením kvalifikovaného zdravotnického pracovníka. Pacienti a/nebo pečovatelé mají být proškoleni v subkutánním podáváníí přípravku Wainzua.

Předplněné pero je třeba vyjmout z chladničky nejméně 30 minut před použitím a před podáním injekce má dosáhnout pokojové teploty. Jiné metody ohřívání se nesmí používat.

Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte. Roztok má být bezbarvý až žlutý. Nepoužívejte jej, jestliže před podáním pozorujete, že roztok je zakalený, jsou v něm přítomné částice nebo má změněnou barvu.

Jestliže si přípravek Wainzua podává pacient(ka) samostatně, má být podán do oblasti břicha nebo horní části stehna. Jestliže injekci přípravku Wainzua podává pečovatel, může ji podat do zadní oblasti horní části paže.

Přípravek Wainzua se nemá podávat do kůže s modřinami, jemné, červené nebo tvrdé kůže, do jizev nebo do poškozené kůže, oblast kolem pupku má být vynechána.

Podrobný návod k použití předplněného pera je uveden v „Návodu k použití“.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nedostatek vitamínu A

Na základě mechanismu účinku lze očekávat, že přípravek Wainzua sníží hladinu vitamínu A (retinolu) v séru pod normální hladiny (viz bod 5.1). Před zahájením léčby přípravkem Wainzua je třeba hladiny vitamínu A v séru pod dolní hranici normálu upravit a vyhodnotit všechny symptomy související se zrakem nebo známky související s nedostatkem vitamínu A.

Pacienti užívající přípravek Wainzua mají užívat suplementaci vitamínu A denně perorálně v dávce přibližně 2500 IU (ženy) až 3000 IU (muži), ale ne více, aby se snížilo potenciální riziko symptomů souvisejících se zrakem v důsledku nedostatku vitamínu A. Doporučuje se provést oftalmologické vyšetření pacientů, jestliže se u nich vyvinou symptomy související se zrakem odpovídající nedostatku vitamínu A, včetně sníženého vidění v noci nebo noční slepoty, přetrvávajícího pocitu suchých očí, zánětu očí, zánětu rohovky nebo tvorba rohovkového vředu, ztlustění rohovky nebo perforace rohovky.

Během prvních 60 dnů těhotenství mohou být příliš vysoké i příliš nízké hladiny vitamínu A spojeny se zvýšeným rizikem malformace plodu. Těhotenství proto má být před zahájením léčby vyloučeno a je třeba, aby ženy ve fertilním věku používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Pokud žena plánuje otěhotnět, je třeba suplementaci vitamínem A a přípravek Wainzua vysadit a je třeba monitorovat hladiny vitamínu A v séru, které se musí vrátit před pokusem o početí na normální úroveň.

V případě neplánovaného těhotenství se má léčba přípravkem Wainzua ukončit. Vzhledem k dlouhému poločasu eplontersenu (viz bod 5.2) se může deficit vitamínu A objevit i po ukončení léčby. Nelze doporučit, zda pokračovat nebo přerušit podávání vitamínu A během prvního trimestru neplánovaného těhotenství. Pokud suplementace vitamínem A pokračuje, denní dávka nemá překročit 3000 IU denně, vzhledem k nedostatku údajů podporujících podávání vyšší dávky. Poté má být ve druhém a třetím trimestru znovu zahájeno podávání vitamínu A v dávce 2500 IU až 3000 IU denně, pokud se hladiny vitamínu A v séru nevrátí k normálu, a to kvůli zvýšenému riziku nedostatku vitamínu A ve třetím trimestru.

Není známo, zda je suplementace vitamínem A v těhotenství dostačující k prevenci deficitu vitamínu A, jestliže těhotná žena nadále užívá přípravek Wainzua. Nicméně vzhledem k mechanismu účinku eplontersenu zvýšení dávky vitamínu A na více než 3000 IU denně během těhotenství pravděpodobně nezkoriguje hladiny retinolu v séru a může být škodlivé pro matku a pro plod.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Studie *in vitro* ukazují, že eplontersen není substrátem ani inhibitorem transportérů, neinteraguje s léčivými přípravky, které se ve vysoké míře váží na plazmatické bílkoviny, a není inhibitorem ani induktorem CYP enzymů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Přípravek Wainzua snižuje plazmatické hladiny vitamínu A, který je klíčový pro normální vývoj plodu. Není známo, zda bude suplementace vitamínem A dostačující pro snížení rizika pro plod (viz bod 4.4). Z tohoto důvodu má být před zahájením léčby přípravkem Wainzua vyloučeno těhotenství a ženy v reprodukčním věku mají používat účinnou antikoncepci.

Jestliže žena plánuje otěhotnět, je třeba podávání vitaminu A a přípravku Wainzua přerušit a hladiny vitaminu A v séru je třeba monitorovat, aby byly před pokusem o početí na normální úrovni (viz bod 4.4). Hladiny vitaminu A v séru mohou zůstat snižené po dobu více než 15 týdnů po poslední dávce léčby.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání eplontersenu těhotným ženám. Studie na zvířatech jsou s ohledem na reprodukční toxicitu nedostatečné (viz bod 5.3). Vzhledem k potenciálnímu teratogennímu riziku vyplývajícímu z nevyvážených hladin vitaminu A nemá být přípravek Wainzua během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, podáván. V případě těhotenství je třeba pečlivě sledovat plod a stav vitaminu A, zejména během prvního trimestru (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda eplontersen nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu přípravkem Wainzua, přičemž je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné informace o účincích eplontersenu na lidskou fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Eplontersen nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky během léčby eplontersenem byly pokles vitaminu A (97 % pacientů) a zvracení (9% pacientů).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Údaje o bezpečnosti reflektují expozici přípravku Wainzua u 144 pacientů s polyneuropatií způsobenou ATTRv (ATTRv-PN) randomizovaných do skupiny s eplontersenem, kteří dostali nejmeně jednu dávku eplontersenu. Celkem 130 pacientů dokončilo léčbu eplontersenem do 85. týdne. Průměrná délka léčby byla 541 dní (rozmezí: 57 až 582 dnů).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající frekvence a dále podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Wainzua

Třída orgánových systémů	Nežádoucí reakce	Frekvence
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Erytém v místě vpichu	Časté
	Bolest v místě vpichu	Časté
	Svědění v místě vpichu	Časté
Vyšetření	Pokles vitamínu A	Velmi časté*

* Na základě laboratorních nálezů vitamínu A pod spodní hranici normálu během studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili veškerá podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím vnitrostátního systému hlášení uvedeného v [Dodatku V](#)

4.9 Předávkování

V současné době neexistuje žádná specifická léčba v případě předávkování eplontersenem. V případě předávkování je třeba poskytnout podpurnou lékařskou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX21.

Mechanismus účinku

Eplontersen je N acetylgalaktosamin (GalNAc) konjugovaný s 2'-O-2-methoxyethylem modifikovaným chimerickým gapmerovým antisense oligonukleotidem (ASO) se smíšenou strukturou fosforothioátových a fosfátových diesterových internukleotidových vazeb. Konjugát GalNAc umožňuje cílený přenos ASO na hepatocyty. Selektivní vazba eplontersenu na transthyretinovou (TTR) mediátorovou RNA (mRNA) v hepatocytech způsobuje degradaci TTR mRNA jak mutantní, tak divokého typu (normální). Tím se zabrání syntéze TTR proteinu v játrech, což vede k významnému snížení hladin jak mutovaného, tak divokého typu TTR proteinu vylučovaného játry do krevního oběhu.

Farmakodynamické účinky

V klinické studii pacientů s ATTRv-PN užívajících eplontersen bylo pozorováno snížení koncentrací TTR v séru při prvním hodnocení (týden 5) a koncentrace TTR se nadále snižovaly až do týdne 35. Po celou dobu léčby (85 týdnů) bylo pozorováno trvalé snížení koncentrace TTR. Průměrná (SD) procentuální snížení TTR v séru oproti výchozí hodnotě byla při léčbě eplontersenem 82,1 % (11,7) v týdnu 35, byla hodnota 83,0 % (10,4) v týdnu 65 a 81, 8 % (13, 4) v týdnu 85. Podobné snížení koncentrací TTR v séru oproti výchozím hodnotám bylo pozorováno bez ohledu na pohlaví, rasu, věk, region, tělesnou hmotnost, stav kardiomyopatie, předchozí léčbu, stav mutace Val30Met, stádium onemocnění a klinickou diagnózu familiární amyloidní kardiomyopatie při výchozím stavu.

TTR je nosný protein pro retinol vázající protein 4, který je hlavním nosičem vitamínu A (retinol). Proto se očekává, že snížení TTR v plazmě povede ke snížení hladin retinolu v plazmě pod spodní hranici normálních hodnot.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost eplontersenu byla hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené studii (NEURO-TTRansform), která zahrnovala celkem 168 dospělých pacientů s ATTRv-PN. Pacienti byli randomizováni v poměru 6:1 do skupiny léčené subkutánní injekcí eplontersenu v dávce 45 mg každé 4 týdny (n=144) nebo inotersenu v dávce 284 mg týdně (n=24) jako referenční skupiny. Ze 144 pacientů randomizovaných k léčbě eplontersenem, dokončilo 140 (97,2 %) pacientů léčbu do 35. týdne, 135 (93,8 %) pacientů dokončilo léčbu do 65. týdne.

Externí placebo kontrola sestávala z placebo kohorty pacientů z pilotní studie s inotersenem (NEURO-TTR): randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické klinické studie dospělých pacientů s ATTRv-PN. Tato kohorta dostávala subkutánní injekce placebo jednou týdně. Obě studie používaly stejná kritéria způsobilosti.

Charakteristiky skupiny pacientů léčených eplontersenem a externí skupiny pacientů, kterým bylo podáváno placebo byly obecně podobné a v předem specifikované statistické analýze byla zohledněna potenciální nerovnováha v klíčových výchozích charakteristikách (stav mutace Val30Met, stádium onemocnění a předchozí léčba).

Ze 144 pacientů randomizovaných do skupiny s eplontersenem byl medián věku pacienta na začátku studie 51,5 let (rozmezí 24 až 82 let), 30,6 % pacientům bylo ≥ 65 let a 69,4 % pacientů byli muži. Bylo zastoupeno 20 různých variant TTR: Val30Met (59,0 %), Phe64Leu (3,5 %), Leu58His (2,8 %), Thr60Ala (2,8 %), Val122Ile (2,8 %), Ser77Tyr (2,1 %), Ser50Arg (1,4 %), Thr49Ala (0,7 %), Glu89Gln (0,7 %) a další (24,3 %, včetně Ala97Ser (15 %)). Na začátku mělo 79,9 % pacientů onemocnění stupně 1 (nezhoršená chůze; mírná smyslová, motorická a autonomní neuropatie dolních končetin), 20,1 % pacientů mělo onemocnění stupně 2 (nutnost asistence s chůzí; středně těžká porucha dolních končetin, horních končetin a trupu) a žádní pacienti neměli onemocnění stupně 3. Celkem 69,4 % pacientů mělo předcházející terapii tafamidisem nebo diflunisalem.

Při analýze v týdnu 66 zahrnovaly ko-primární cílové parametry procentuální změnu koncentrace TTR v séru oproti výchozí hodnotě v týdnu 65, změnu oproti výchozím hodnotám ve skóre mNIS+7 a změnu oproti výchozím hodnotám v celkovém skóre QoL-DN v programu Norfolk v týdnu 66, a to ve všech případech, kdy byl eplontersen srovnáván s placebem.

Parametr mNIS+7 je objektivní hodnocení neuropatie a zahrnuje NIS a modifikované +7 složené skóre. Ve verzi mNIS+7 použité ve studii, NIS objektivně měří deficit funkce kraniálního nervu, svalové síly, reflexů a pocitů a modifikované +7 hodnotí reakci srdeční frekvence na hluboké dýchání, kvantitativní senzorické testování (dotykový tlak a bolest tepla) a elektrofyziologii periferních nervů. Validovaná verze skóre mNIS+7 použitá ve studii měla rozmezí -22,3 až 346,3 bodu, přičemž vyšší skóre reprezentovalo větší závažnost onemocnění.

Norfolkova QoL-DN stupnice je hodnocení uváděné pacientem, které hodnotí subjektivní zkušenost s neuropatií v následujících oblastech: fyzická funkce/neuropatie silných vláken, každodenní činnosti, příznaky, neuropatie tenkých vláken a autonomní neuropatie. Verze programu Norfolk QoL-DN, která byla použita ve studii, měla rozsah od -4 do 136 bodů, přičemž vyšší skóre reprezentovalo větší poškození.

Další sekundární cílové parametry byly formálně testovány hierarchicky při analýze v týdnu 66 a zahrnovaly změnu oproti výchozímu stavu v symptomech neuropatie a skóre změny v souhrnném skóre fyzických komponent, krátkého 36položkového zdravotního dotazníku (verze 2), ve skóre postižení polyneuropatií a ve stavu výživy (upravený index tělesné hmotnosti).

Léčba eplontersenem ve studii NEURO-TTRansform prokázala statisticky významné zlepšení ve všech sledovaných parametrech v týdnu 35 i v týdnu 66 (viz tabulka 2) ve srovnání s externí skupinou dostávající placebo (všechny $p < 0,0001$).

Tabulka 2: Shrnutí výsledků klinické účinnosti ze studie NEURO-TTTransform

Analýza/ cílový parametr	Průměr (SD)		LSM změna/procentuální změna od výchozí hodnoty (odhad SE) [95% CI]		Eplontersen- Placebo* Rozdíl v LSM [95% CI]	p-hodnota
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Soubor bezpečnostní analýzy	n = 60	n = 144	n = 60	n = 144		
<i>TTR v séru, g/L¹</i>						
Výchozí hodnota	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Týden 35			-14,7% (2,2) [-18,96; -10,44]	-81,3% (1,8) [-84,83; -77,71]	-66,6% [-71,61; -61,53]	p < 0,0001
Týden 65	0,14 (0,04)	0,04 (0,02)	-10,2% (2,2) [-14,43; -5,87]	-80,2% (1,8) [-83,75; -76,72]	-70,1% [-75,02; -65,15]	p < 0,0001
<i>mNIS+7 složené skóre¹</i>						
Výchozí hodnota	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Týden 35			9,9 (1,9) [6,29; 13,56]	1,1 (1,8) [-2,47; 4,77]	-8,8 [-13,21; -4,34]	p = 0,0001
Týden 66	96,6 (50,2)	79,7 (44,9)	26,3 (2,6) [21,32; 31,38]	3,2 (2,5) [-1,75; 8,18]	-23,1 [-29,26; -17,01]	p < 0,0001
<i>Norfolk QOL-DN celkové skóre¹</i>						
Výchozí hodnota	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Týden 35			8,4 (2,1) [4,30; 12,58]	-2,8 (2,1) [-6,87; 1,19]	-11,3 [-16,26; -6,30]	p < 0,0001
Týden 66	58,9 (32,0)	35,6 (26,3)	13,7 (2,4) [8,92; 18,50]	-5,5 (2,4) [-10,19; -0,91]	-19,3 [-24,99; -13,53]	p < 0,0001
Úplný soubor analýz	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Příznak neuropatie a změna skóre, týden 66 ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Skóre fyzických komponent z krátkého 36položkového zdravotního dotazníku, týden 65 ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Modifikovaný body mass index, týden 65 ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Externí skupina s placebem z jiné randomizované kontrolní studie (NEURO-TTR).

¹ Na základě ANCOVA metody s přístupem vícenásobné imputace založeným na referenčních údajích pro chybějící údaje upravené pomocí vah skóre náchylnosti s fixními kategoriálními účinky na léčbu, čas, interakci mezi léčbou a časem, stádium onemocnění, mutaci Val30M, předchozí léčbu, fixní kovariáty pro výchozí hodnotu a interakci mezi výchozí hodnotou a časem. V rámci postupu imputace založené na referenčním zadávání jsou chybějící údaje ve skupině s placebem a chybějící údaje ve skupině léčené eplontersenem

připočteny v rámci každého léčebného ramene jako náhodný předpoklad. U pacienta v léčebné skupině s eplontersenem, který přerušil léčbu, byly chybějící údaje imputovány na základě dat skupiny s placebem.
² Založeno na MMRM upraveném pomocí vah skóre náchylnosti s fixními kategoriálními účinky na léčbu, čas, interakci mezi léčbou a časem, stádium onemocnění, mutaci Val30M, předchozí léčbu, fixní kovariáty pro výchozí hodnotu a interakci mezi výchozí hodnotou a časem.

ANCOVA = analýza kovariance; CI = interval spolehlivosti; LSM = průměr nejmenších čtverců; MMRM = model smíšené účinnosti s opakovaným měřením; mNIS + 7 = skóre modifikované neuropatie +7; n = počet účastníků ve skupině; Norfolk QoL-DN = dotazník Norfolk quality of life - diabetická neuropatie; SD = standardní odchylka; SE = standardní chyba; TTR = transthyretin.

Sekundární cílový parametr změny od výchozí hodnoty v PND skóre v týdnu 65 byl statisticky významný ve prospěch eplontersenu ($p=0,02$). Ve skupině s eplontersenem došlo oproti výchozím hodnotám u PND ke zlepšení ve srovnání s externí skupinou s placebem (5,7 % vs 3,4 %), a ve skupině s eplontersenem došlo ke zhoršení oproti výchozím hodnotám u menšího počtu pacientů než ve skupině s externí skupinou s placebem (12,8 % vs. 22,0 %).

U pacientů léčených eplontersenem došlo v porovnání s placebem k podobnému zlepšení ve snížení koncentrace TTR v séru, v kompozitním skóre mNIS+7 a v celkovém skóre Norfolk QoL-DN ve všech podskupinách včetně věku, pohlaví, rasy, regionu, stavu mutace Val30Met, stavu kardiomyopatie, klinické diagnózy familiární amyloidní kardiomyopatie na začátku léčby a ve stadiu onemocnění.

Až do konce léčby eplontersenem v týdnu 85 přetrvávalo snížení koncentrace TTR a pozorovaný účinek v kompozitním skóre mNIS+7 a průměrné celkové skóre Norfolk QoL-DN zůstalo stabilní.

Imunogenita

V klinické studii na pacientech s ATTRv-PN se po 84týdenním léčebném období (medián trvání léčby 561 dní (80 týdnů), rozmezí: 57 až 582 dnů) vyvinuly u 58 pacientů (40,3 %) léčbou vytvořené protilátky proti lékům (ADA). ADA proti eplontersenu měly tendenci přetrvávat s pozdním nástupem (medián nástupu 223 dní) a nízkým titrem (medián maximálního titru 200). U pacientů s pozitivním testem na protilátky proti eplontersenu nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na účinnost, bezpečnost, farmakokinetiku nebo farmakodynamiku eplontersenu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s eplontersenem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě transthyretinové amyloidózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Wainzua byly hodnoceny měřením plazmatických koncentrací eplontersenu po subkutánním podání jednorázových a opakovaných dávek (jednou za 4 týdny) u zdravých subjektů a opakovaných dávek (jednou za 4 týdny) u pacientů s ATTRv-PN.

Absorpce

Eplontersen se po subkutánním podání rychle vstřebává do systémového oběhu, přičemž doba dosažení maximálních plazmatických koncentrací je podle populačních odhadů přibližně 2 hodiny. U pacientů s ATTRv-PN po dávce 45 mg jednou za 4 týdny byly populační odhady maximálních koncentrací v ustáleném stavu (C_{max}) 0,218 $\mu\text{g/ml}$ minimálních koncentrací (C_{trough}) 0,0002 $\mu\text{g/ml}$ a plochy pod křivkou (AUC_t), 1,95 $\mu\text{g h/ml}$. Po opakovaném podávání (jednou za 4 týdny) nebyla v plazmě pozorována kumulace C_{max} a AUC eplontersenu. Kumulace byla pozorována u C_{trough} a ustáleného stavu bylo dosaženo přibližně po 17 týdnech.

Distribuce

Eplontersen se ve vysoké míře váže na lidské plazmatické proteiny (> 98%). Populační odhad zdánlivého centrálního distribučního objemu je 12,9 l a zdánlivý periferní distribuční objem je 11 100 l. Předpokládá se, že eplontersen se po subkutánním podání distribuuje primárně do jater a kůry ledvin.

Biotransformace

Eplontersen je metabolizován endonukleázami a exonukleázami na krátké fragmenty oligonukleotidu různé velikosti, primárně v játrech. V oběhu nebyly u lidí žádné významné metabolity. Léčivé přípravky obsahující oligonukleotidy, včetně eplontersenu, nejsou metabolizovány CYP enzymy.

Eliminace

Eplontersen je primárně eliminován metabolismem s následným renálním vylučováním krátkých metabolitů oligonukleotidu. Průměrná frakce nezměněného ASO vyloučeného močí byla méně než 1 % podané dávky během 24 hodin. Podle populačního odhadu je terminální eliminační poločas přibližně 3 týdny.

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC eplontersenu vykazaly u zdravých dobrovolníků mírně vyšší než dávce úměrné zvýšení po jednorázových subkutánních dávkách v rozmezí od 45 do 120 mg (tj. 1 až 2,7násobek doporučené dávky).

Zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetiky je nepravděpodobné, že tělesná hmotnost, pohlaví, rasa a stav mutace Val30Met mají klinicky významný účinek na expozici eplontersenu. Konečná hodnocení byla v některých případech omezená, neboť kovariáty byly limitovány celkově nízkými počty.

Starší populace

Mezi dospělými a staršími pacienty (≥ 65 let) nebyly celkově pozorovány žádné rozdíly ve farmakokinetice.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie, které by zkoumaly vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku eplontersenu. Populační farmakokinetická a farmakodynamická analýza neprokázala žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice nebo farmakodynamice eplontersenu na základě lehké a středně těžké poruchy funkce ledvin ($eGFR \geq 45$ až < 90 ml/min). Eplontersen nebyl studován u pacientů s $eGFR < 45$ ml/min nebo u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie, které by zkoumaly vliv poruchy funkce jater na eplontersen. Populační farmakokinetická a farmakodynamická analýza neprokázala žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice nebo farmakodynamice eplontersenu na základě lehké poruchy funkce jater (celkový bilirubin $\leq 1 \times ULN$ a AST $> 1 \times ULN$ nebo celkový bilirubin $> 1,0$ až $1,5 \times ULN$ a jakákoli hodnota AST). Eplontersen nebyl studován u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1,5$ až $3 \times ULN$ a jakákoli hodnota AST) nebo těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 až $10 \times ULN$ a jakákoli hodnota AST) nebo u pacientů s předchozí transplantací jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxikologie

Opakované podávání eplontersenu v dávce 24 mg/kg/týden po dobu 13 týdnů nebo v dávce 25 mg/kg/měsíc po dobu 9 měsíců u opic snížilo hladinu TTR proteinu v plazmě o 69 % a 52 %. V souvislosti s touto farmakologickou inhibicí TTR exprese nebyly zjištěny žádné toxikologicky relevantní nálezy.

Většina nálezů pozorovaných po opakovaném subkutánním podání po dobu až 6 měsíců u myší a 9 měsíců u opic nebyla nežádoucí a souvisela s příjmem a kumulací eplontersenu v různých orgánech všech testovaných živočišných druhů různými typy buněk včetně monocytů/makrofágů, buněk proximálního tubulárního epitelu, Kupfferových buněk v játrech a infiltrátů histiocytárních buněk v lymfatických uzlinách a v místech aplikace injekce.

U jedné opice ve 13týdenní studii toxicity byl při nejvyšší testované dávce (24 mg/kg/týden) pozorován silně snížený počet krevních destiček spojený se spontánním krvácením, uvedený jako hematoma a petechie. Podobné nálezy nebyly pozorovány ve studii NOAEL při dávkách 6 mg/kg/týden u opic, což odpovídá více než 70násobku AUC u lidí při doporučené léčebné dávce eplontersenu.

Genotoxicita/karcinogenita

Eplontersen nevykazoval genotoxický potenciál *in vitro* a *in vivo* a nebyl kancerogenní u transgenních myší kmene ras H2.

Reprodukční toxicita

Eplontersen neměl žádný vliv na fertilitu nebo embryo-fetální vývoj u myší, a to až do 38násobku doporučené měsíční dávky pro člověka 45 mg (stanoveno na základě ekvivalentu dávky pro člověka). Eplontersen není u myší farmakologicky aktivní. V důsledku toho mohou být v této studii zachyceny pouze účinky související s chemií eplontersenu. U myšího specifického analogu eplontersenu nebyl však zaznamenán žádný účinek na fertilitu nebo embryo-fetální vývoj, což bylo spojeno s > 90% inhibicí TTR mRNA exprese.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Přípravek Wainzua může být uchováván mimo chladničku v původní krabici po dobu až 6 týdnů při teplotě do 30 °C. Pokud není přípravek podán do 6 týdnů, musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,8 ml sterilního injekčního roztoku v jednorázové injekční stříkačce ze skla třídy I s upevněnou injekční jehlou z nerezové oceli o kalibru 27 G (0,4 mm) a délce 1/2palce (12,7 mm), tuhým krytem jehly a silikonizovanou chlorbutylovou elastomerovou zátkou v předplněném peru.

Balení obsahuje jedno předplněné pero k jednorázovému použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O

AstraZeneca AB
SE- 151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU1/24/1875/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. března 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE- 152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Wainzua 45 mg injekční roztok v předplněném peru
eplontersen

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg eplontersenu (jako eplotersen sodný) v 0,8 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Zde otevřete

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE- 151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

EU/1/24/1875/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

wainzua 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Wainzua 45 mg
injekce
eplontersen
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,8 ml

6. OSTATNÍ

AstraZeneca

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Wainzua 45 mg injekční roztok v předplněném peru eplontersen

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek WAINZUA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek WAINZUA používat
3. Jak se přípravek WAINZUA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek WAINZUA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Wainzua a k čemu se používá

Léčivá látka přípravku Wainzua, eplontersen, je typ léku nazývaný antisense oligonukleotid.

Přípravek Wainzua se používá k léčbě dospělých pacientů s poškozením nervů v celém těle (polyneuropatie) způsobeným dědičnou transthyretinovou amyloidózou (ATTRv).

U lidí s ATTRv je bílkovina transthyretin (TTR) vadná a snadno se láme. To způsobuje, že se shlukuje a vytváří tzv. amyloidní usazeniny, které se mohou hromadit kolem nebo uvnitř nervů a na jiných místech v těle a narušit jejich normální činnost.

Přípravek Wainzua působí tak, že snižuje množství bílkoviny TTR vytvářené v játrech. V důsledku toho je v krvi méně bílkoviny TTR pro tvorbu amyloidních usazenin, a to může pomoci zmírnit příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Wainzua používat

Nepoužívejte přípravek Wainzua, jestliže:

- jste alergický(á) na eplontersen nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Během léčby přípravkem Wainzua, budete potřebovat doplňky vitamínu A. Tento přípravek snižuje množství vitamínu A v krvi. Lékař Vám před léčbou zkontroluje hladinu vitamínu A.

- Lékař Vám řekne, abyste **denně** během léčby **užíval(a) perorálně (ústí) doplněk vitamínu A**.

Príznaky nízké hladiny vitamínu A mohou zahrnovat špatné vidění zejména v noci, pocit suchých očí, zamlžené nebo rozmazané vidění nebo zánět oka (zarudnutí, bolest, nadměrné slzení nebo jiný výtok, nebo pocit cizího tělesa v oku).

- **Informujte svého lékaře, pokud si všimnete potíží se zrakem** nebo jiných potíží s očima během užívání přípravku Wainzua. V případě potřeby Vás lékař pošle na vyšetření k očnímu lékaři.

Před zahájením léčby přípravkem Wainzua je třeba **ověřit, že nejste těhotná**. Hladina vitamínu A, jak vysoká, tak nízká, může poškodit vývoj nenarozeného dítěte. Ženy v plodném věku **mají** během léčby přípravkem Wainzua **používat účinnou antikoncepci** (viz bod "Těhotenství a kojení" níže v této příbalové informaci).

- Hladiny vitamínu A mohou zůstat nízké po dobu více než 15 týdnů po poslední dávce přípravku Wainzua.
- **Informujte svého lékaře, jestliže plánujete otěhotnět.** Lékař Vám řekne, abyste přestala užívat přípravek Wainzua a vitamin A. Lékař také zajistí, aby se hladina vitamínu A vrátila k normálnímu stavu dříve, než se pokusíte otěhotnět.
- **Informujte svého lékaře, jestliže během léčby neplánovaně otěhotníte.** Lékař Vám řekne, abyste přestala užívat přípravek Wainzua. V prvních 3 měsících těhotenství může lékař doporučit, abyste přestala užívat vitamin A. Během posledních 6 měsíců těhotenství Vám lékař může doporučit, abyste pokračovala v užívání vitamínu A, pokud se hladina vitamínu A nevrátí k normálnímu stavu, z důvodu zvýšeného rizika nedostatku vitamínu A v průběhu posledních 3 měsíců těhotenství.

Děti a dospívající

Přípravek Wainzua se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let. Jeho bezpečnost a účinnost nebyla u této populace stanovena.

Další přípravky a přípravek Wainzua

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že byste mohla být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Ženy v plodném věku

Přípravek Wainzua snižuje hladinu vitamínu A v krvi. Vitamin A je důležitý pro normální vývoj Vašeho nenarozeného dítěte (viz bod "Upozornění a opatření" výše v této příbalové informaci).

- Jste-li žena, která může otěhotnět, **je třeba**, abyste během léčby přípravkem Wainzua **používala účinnou antikoncepci**.
- Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o vhodných metodách antikoncepce.
- Před zahájením léčby přípravkem Wainzua byste měla potvrdit, že nejste těhotná.
- **Informujte svého lékaře**, pokud plánujete otěhotnět nebo pokud během léčby otěhotníte. Lékař Vám doporučí, abyste přestala přípravek Wainzua užívat.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek Wainzua.

Kojení

Není známo, zda léčivá látka přípravku Wainzua přechází do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Pokud kojíte nebo plánujete kojit informujte svého lékaře před zahájením léčby. Lékař Vám může sdělit, abyste přestala přípravek Wainzua užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Wainzua ovlivnil Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Lékař Vám řekne, zda Váš stav umožňuje bezpečné řízení dopravních prostředků a obsluhování strojů.

Přípravek Wainzua obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Wainzua používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je injekce 45 mg jednou měsíčně.

Přípravek Wainzua se podává jako injekce pod kůži (subkutánně). Injekce se může podat do oblasti břicha nebo horní oblasti stehna. Pokud injekci podává pečovatel nebo zdravotník, může se přípravek Wainzua podat do zadní oblasti horní části paže. Přípravek se nemá podávat do kůže, která je pohmožděná, citlivá, zarudlá nebo tvrdá, ani do jizev nebo poškozené kůže. Je třeba se vyhnout oblasti kolem pupku.

Vy a lékař nebo zdravotní sestra rozhodnete, zda si injekci přípravku Wainzua podáte sám(a), zda Vám ji podá pečovatel nebo zdravotnický pracovník. Vy nebo pečovatel se proškolíte o správném způsobu přípravy a podání tohoto přípravku. Před použitím předplněného pera si pečlivě přečtěte "Návod k použití" (je součástí samostatné brožury).

Lékař Vám řekne, jak dlouho budete přípravek Wainzua používat. Nepřerušujte léčbu přípravkem Wainzua, pokud Vám lékař neřekne jinak.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Wainzua, než byste měl(a)

Jestliže si podáte příliš mnoho léku, ihned vyhledejte lékařskou pomoc nebo nemocnici. A to i v případě, že nemáte žádné příznaky. Předložte krabičku nebo pero přípravku Wainzua.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Wainzua

Jestliže si zapomenete podat dávku přípravku Wainzua, podejte si další dávku co nejdříve a pokračujte od této doby v podávání v měsíčních intervalech. Nesmí být podána dvojnásobná dávka.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů)

- Nízká hladina vitamínu A, jak je patrné z krevních testů

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- zvracení
- zarudnutí (erytém), svědění (pruritus) a bolest v místě vpichu injekce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Wainzua uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku předplněného pera a krabičky za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Pokud je třeba, může být přípravek Wainzua uchováván mimo chladničku při teplotě do 30 °C **po dobu až 6 týdnů** v původní krabičce. Nepoužitý přípravek zlikvidujte, pokud jej nepoužijete během 6 týdnů.

Uchovávejte v původním obalu.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již neužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Wainzua obsahuje

Léčivou látkou je eplontersen. Jedno předplněné pero obsahuje 45 mg eplontersenu (jako eplontersen sodný) v 0,8 ml roztoku.

Pomocnými látkami jsou dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, chlorid sodný a voda pro injekci. K úpravě pH je použita kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (viz "Wainzua obsahuje sodík" v bodě 2).

Jak přípravek Wainzua vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Wainzua je injekční roztok (injekce), který je čirý, bezbarvý až žlutý.

Přípravek Wainzua je dostupný v balení obsahujícím 1 předplněné pero k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE- 151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE- 152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S. A./N.V.
Tel.: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel.: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel.: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A. E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S. A.
Tel.: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d. o. o.
Tel.: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Irsko) DAC
Tel.: +353 1609 7100

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S. p. A.
Tel.: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel.: +371 67377100

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel.: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel.: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel.: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel.: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel.:
+351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel.: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel.: +386 1 51 35600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o. z.
Tel.: +421 2 5737 777

Suomi/Finland

AstraZeneca
Puh/Tel.: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel.: +46 8 553 26 000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ

Wainzua 45 mg injekční roztok v předplněném peru eplontersen

Tento návod k použití obsahuje informace o způsobu podání injekčního roztoku Wainzua 45 mg v předplněném peru.

Před prvním použitím a při každém dalším použití předplněného pera si přečtěte tento návod k použití. V návodu mohou být nové informace. Tyto informace nenahrazují informace od lékaře o Vašem zdravotním stavu a o léčbě.

Lékař Vám nebo Vašemu pečovateli ukáže, jak správně používat předplněné pero. Máte-li jakékoli otázky, zeptejte se lékaře.

Důležité informace, které je třeba před použitím předplněného pera vědět

- Uchovávejte předplněné pero přípravku Wainzua v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C v původní krabičce. V případě potřeby lze neotevřenou krabičku uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C po dobu až 6 týdnů.
- Uchovávejte předplněné pero v krabičce, dokud není připraveno k použití.
- Jedno předplněné pero obsahuje 1 dávku a může být použito pouze jednou.
- Dávka se podává pouze formou podkožní (subkutánní) injekce.

Nepoužívejte předplněné pero, jestliže:

- zmrzlo
- spadlo nebo se poškodilo nebo se zdá, že s ním bylo jinak nevhodně manipulováno
- uplynula doba použitelnosti (EXP).

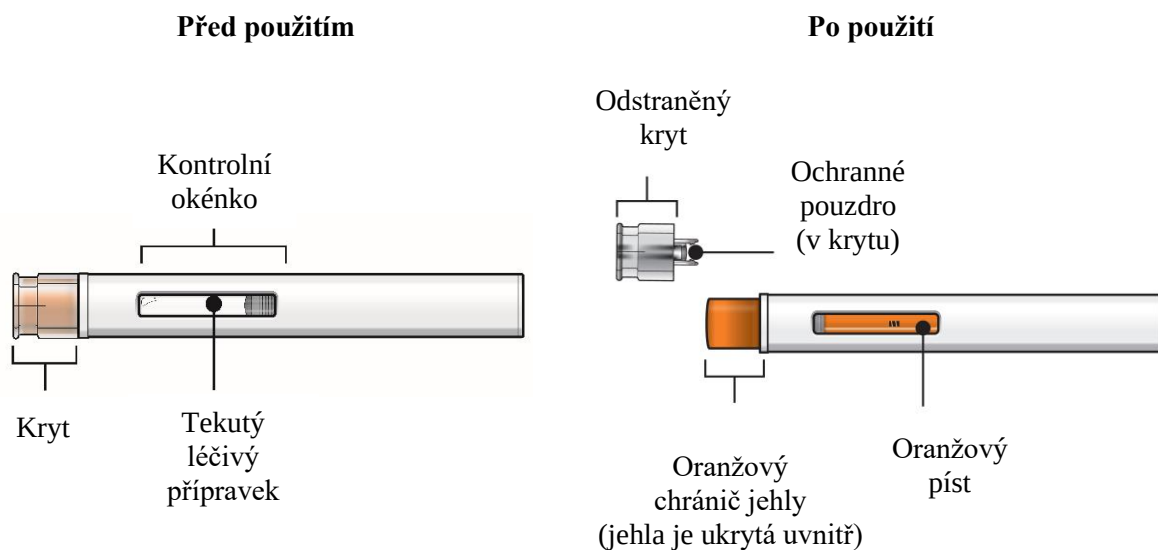
Nesdílejte pero s nikým jiným.

- Uchovávejte pero a všechny léky mimo dohled a dosah dětí.

Vaše předplněné pero

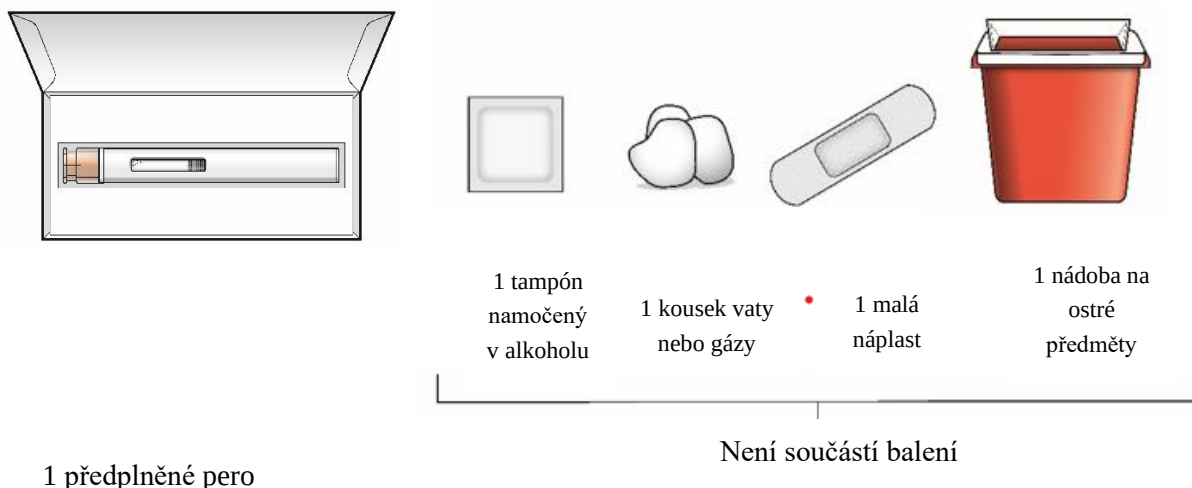
Neodstraňujte kryt předplněného pera dříve, dokud nebudete připraven(a) k podání injekce.

Nedotýkejte se oranžového krytu jehly.



Příprava injekce

Krok 1 – příprava pomůcek pro podání injekce



Krok 2 – Vyjměte předplněné pero z chladničky a počkejte 30 minut

Před podáním injekce uchovávejte předplněné pero v krabici po dobu 30 minut při pokojové teplotě 20 °C až 25 °C.

- **Nezahřívejte** předplněné pero jiným způsobem. Pero například **neohřívejte** v mikrovlnné troubě, teplé vodě a nedávejte pero do blízkosti jiných zdrojů tepla.
- Chraňte před světlem nebo přímým slunečním světlem.



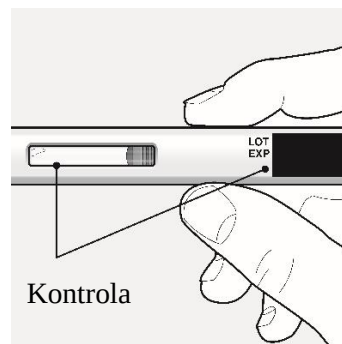
Krok 3 - Vyjměte předplněné pero z krabičky a zkontrolujte

Zkontrolujte, zda není předplněné pero poškozeno.

Zkontrolujte dobu použitelnosti (EXP).

Zkontrolujte kapalinu kontrolním okénkem.

- Je normální v kapalině vidět malé vzduchové bubliny.
- Tekutina má být čirá a bezbarvá až lehce nažloutlá.
- **Nepoužívejte předplněné pero**, pokud je tekutina zakalená, má změněnou barvu nebo obsahuje viditelné částice.



Podání injekce předplněným perem

Krok 4 - Vyberte místo vpichu

Vy nebo pečovatel můžete podat injekci do přední části stehna nebo dolní části břicha.

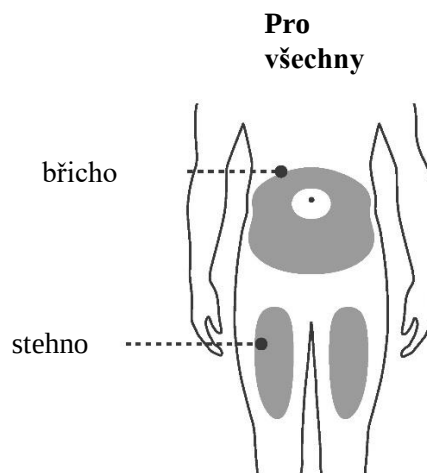
Injekci může také podat zdravotník nebo pečovatel do zadní oblasti horní části paže.

Nepokoušejte se o podání injekce do horní části paže sám(a).

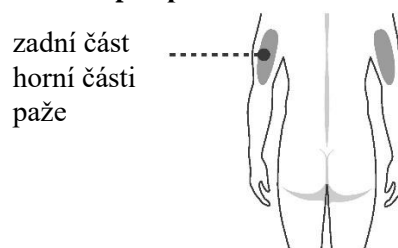
Pro každou injekci zvolte místo vpichu, které je vzdáleno alespoň 1 palec (3 cm) od místa, kam jste injekci podal(a) naposledy.

Nepodávejte injekci:

- do oblasti 2 palců (5 cm) kolem pupíku.
- kde je kůže červená, teplá, jemná, s modřinami, šupinatá nebo tvrdá.
- do jizev, poškozené, zbarvené nebo potetované pokožky.
- přes oblečení.



Pouze pro pečovatele nebo zdravotníky

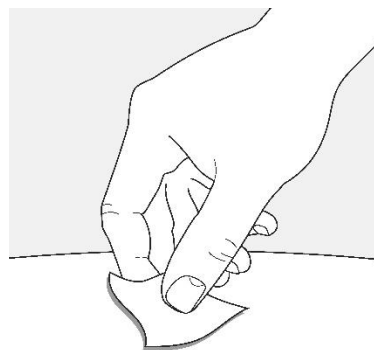


Krok 5 - Umyjte si ruce a očistěte místo vpichu

Důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou.

Očistěte místo vpichu tampónem namočeným v alkoholu nebo mýdlem a vodou. Místo vpichu nechte oschnout.

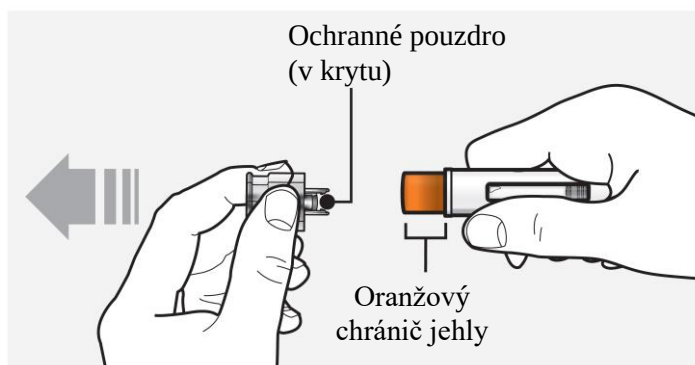
Nedotýkejte se očištěného místa vpichu před podáním injekce.



Krok 6 - Sejměte kryt

Držte tělo předplněného pera jednou rukou a druhou rukou opatrně stáhněte kryt. Oranžový chránič jehly je nyní odkrytý a jehla je skryta pod ním.

- Kryt zlikvidujte.
- **Nedotýkejte** se jehly a netlačte prstem na oranžový chránič jehly.



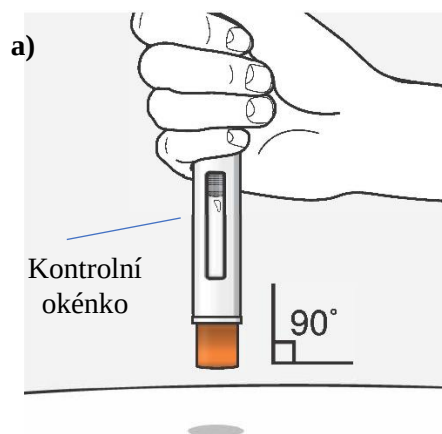
- **Nenasazujte zpět** kryt předplněného pera. Mohlo by dojít k vytečení léku nebo k poškození předplněného pera.

Krok 7 – podání injekce

Injekci podejte pomocí předplněného pera podle kroků na obrázcích **a), b), c) a d)**.

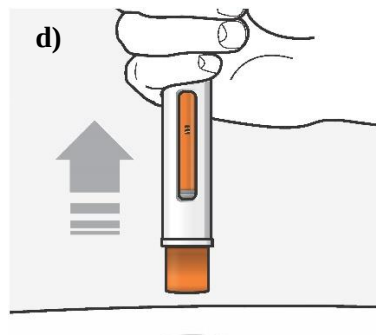
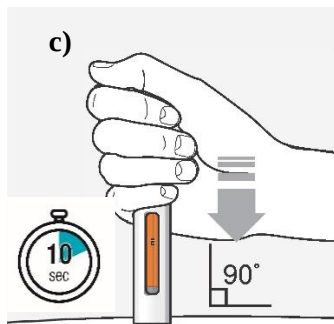
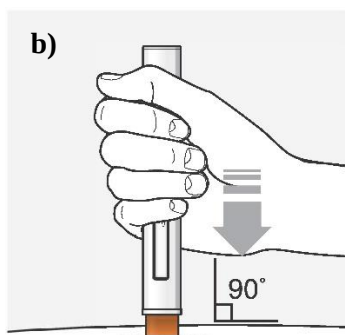
Při podání injekce stiskněte a přidržte pero po dobu 10 sekund, dokud oranžový píst nevyplní kontrolní okénko. Můžete slyšet první "kliknutí" na začátku podání injekce a druhé "kliknutí" na konci podání injekce. To je normální.

Po zahájení podání injekce **nehýbejte** předplněným perem ani neměňte jeho polohu.



Umístění předplněného pera

- Položte oranžový chránič jehly na pokožku (úhel 90 stupňů).
- Ujistěte se, že vidíte kontrolní okénko.



Silně zatlačte dolů.

- Uslyšíte **první „kliknutí“**, které označuje zahájení podání injekce.
- Během podání injekce se bude oranžový píst v kontrolním okénku pohybovat dolů.

Podržte v dolní poloze po dobu 10 sekund.

- Oranžový píst vyplní kontrolní okénko.
- Uslyšíte **druhé „kliknutí“**, které označuje ukončení podání injekce.

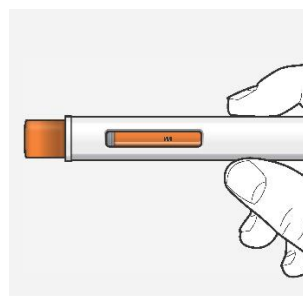
Po dokončení podání injekce zvedněte pero kolmo vzhůru.

- Oranžový chránič jehly se přetáhne přes jehlu a zajistí se.

Krok 8 - Kontrola kontrolního okénka

Zkontrolujte kontrolní okénko, abyste se ujistil(a), že byla podána celá dávka přípravku.

Jestliže oranžový píst nevyplní kontrolní okénko, je možné, že jste nedostal(a) celou dávku. Pokud k tomu dojde, nebo pokud máte jiné obavy, obraťte se na svého lékaře.





Před podáním
injekce

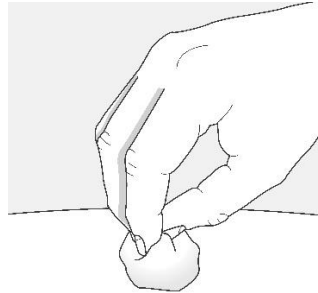


Po podání injekce

Krok 9 - Zkontrolujte místo vpichu

V místě vpichu může být malé množství krve nebo tekutiny. To je normální.

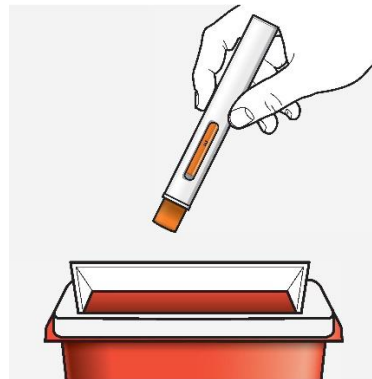
V případě potřeby přidržte na kůži vatový tampón nebo gázu a přelepte malou náplastí.



Krok 10 - zlikvidujte použité předplněné pero

Okamžitě po použití vložte předplněné pero do nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte pero do domovního odpadu.



Pokyny pro likvidaci

Plnou nádobu zlikvidujte podle pokynů lékaře nebo lékárníka. Nádobu na ostré předměty znovu nepoužívejte.