

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Wainzua 45 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 45 mg eplonterseeni (naatriumeplonterseenina) 0,8 ml lahuses.

1 ml sisaldab 56 mg eplonterseeni (naatriumeplonterseenina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge, värvitu kuni kollane lahus (pH ligikaudu 7,4 ja osmolaalsus 250...330 mOsm/kg).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Wainzua on näidustatud transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (ATTRv) raviks 1. või 2. staadiumi polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab määrama ja jälgima transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosiga patsientide ravivõime kogenud arst.

Annustamine

Eplonterseeni soovitatav annus on 45 mg üks kord kuus.

Wainzuuga ravi saavatele patsientidele on soovitatav lisaks manustada A-vitamiini ligikaudu, kuid mitte rohkem kui 2500...3000 RÜ ööpäevas (vt lõik 4.4).

Ravi tuleb alustada nii varakult kui võimalik pärast sümptomite avaldumist (vt lõik 5.1).

Ravi jätkamise otsus nendel patsientidel, kelle haigus progresseerub 3. staadiumi polüneuropaatiaks, tuleb teha arsti äranägemisel üldise kasu ja riski hinnangu põhjal.

Vahelejäänud annus

Kui Wainzua annus jääb vahele, tuleb järgmine annus manustada niipea kui võimalik. Viimase annuse kuupäevast alates tuleb jätkata annustamist üks kord kuus; kahekordset annust manustada ei tohi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] $\geq 45 \dots < 90$ ml/min/1,73 m²) ei ole vaja annust kohandada. Eplonterseeni ei ole uuritud patsientidel, kellel on eGFR < 45 ml/min/1,73 m² või esineb lõppstaadiumis neeruhaigus (vt lõik 5.2), ning nendel patsientidel tohib ravimit kasutada ainult juhul, kui oodatav kliiniline kasu on suurem võimalikust riskist.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Eplonterseeni ei ole uuritud mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ning nendel patsientidel tohib seda kasutada ainult juhul, kui oodatav kliiniline kasu on suurem võimalikust riskist (vt lõik 5.2).

Maksasiirdamise patsiendid

Maksasiirdamise patsientidel ei ole Wainzua ohutust ja efektiivsust hinnatud. Andmed puuduvad.

Lapsed

Wainzua ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Wainzua on ette nähtud subkutaanseks manustamiseks. Wainzua on ainult ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstel.

Patsiendi või hooldaja poolt manustatav esimene süste tuleb teha vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsientidele ja/või hooldajatele tuleb õpetada Wainzua subkutaanset manustamist.

Pen-süstel tuleb vähemalt 30 minutit enne kasutamist külmkapist välja võtta ja lasta sellel enne süstimist soojeneda toatemperatuurini. Teisi soojendamismeetodeid kasutada ei tohi.

Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema värvitu kuni kollane. Lahust ei tohi kasutada, kui enne manustamist täheldatakse hägusust, võõrosakeste esinemist või värvuse muutust.

Isemanustamise korral tuleb Wainzuad süstida kõhupiirkonda või reie ülaossa. Kui ravimit süstib hooldaja, võib kasutada ka õlavarre väliskülge.

Wainzuad ei tohi süstida piirkonda, kus nahk on verevalumiga, hell, punetav või kõva, samuti armide või nahakahjustuste piirkonda ning vältida tuleb ka süstimist naba ümbrusesse.

Üksikasjalikud juhised pen-süstli kasutamiseks on toodud kasutusjuhendis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

A-vitamiini puudus

Toimemehhanismi põhjal on Wainzua kasutamisel oodata seerumi A-vitamiini (retinooli) sisalduse vähenemist alla normiväärtuste (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist Wainzuaga tuleb normivahemiku alampiirist madalamad väärtused korrigeerida ja hinnata kõiki A-vitamiini puudusega seotud silmasümptomeid või -nähte.

Wainzuad saavad patsiendid peavad suukaudselt manustama ligikaudu (kuid mitte rohkem kui) 2500 RÜ (naised) kuni 3000 RÜ (mehed) A-vitamiini ööpäevas, et vähendada A-vitamiini puudusest tingitud silmasümptomite võimalikku riski. Kui patsiendil tekivad A-vitamiini puudusele vastavad silmasümptomid, sealhulgas pimedas nägemise halvenemine või kanapimedus, püsiv silmade kuivus, silmapõletik, sarvkesta põletik või haavandumine, sarvkesta paksenemine või perforatsioon, on soovitatav silmaarsti konsultatsioon.

Raseduse esimese 60 päeva jooksul võib nii liiga kõrge kui ka liiga madal A-vitamiini tase olla seotud loote vääramõjude suurenenud riskiga. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist vältida patsiendi rasedus ning rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb Wainzua ja A-vitamiini manustamine lõpetada ning jälgida A-vitamiini sisaldust seerumis, mis peab olema normaliseerunud enne, kui püütakse rasestuda.

Planeerimata raseduse korral tuleb Wainzua kasutamine lõpetada. Eplonterseeni pika poolväärtusaja tõttu (vt lõik 5.2) võib A-vitamiini puudus tekkida isegi pärast ravi lõpetamist. Ei saa anda soovitusi, kas jätkata või lõpetada A-vitamiini manustamine planeerimata raseduse esimese trimestri jooksul. Kui A-vitamiini manustamist jätkatakse, ei tohi ööpäevane annus ületada 3000 RÜ ööpäevas, sest puuduvad suuremate annuste kasutamist toetavad andmed. Seejärel tuleb teisel ja kolmandal trimestril manustada uuesti 2500...3000 RÜ ööpäevas, kui A-vitamiini sisaldus seerumis ei ole veel normaliseerunud, sest kolmandal trimestril on suurenenud risk A-vitamiini puuduse tekkeks.

Ei ole teada, kas A-vitamiini manustamine raseduse ajal on piisav A-vitamiini puuduse ennetamiseks, kui rase naine jätkab ravi Wainzuaga. Kuid A-vitamiini annuse suurendamine üle 3000 RÜ ööpäevas raseduse ajal ei korrigeeri tõenäoliselt retinooli sisaldust seerumis eplonterseeni toimemehhanismi tõttu ning võib olla kahjulik emale ja lootele.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

In vitro uuringud näitavad, et eplonterseen ei ole transporterite substraat ega inhibiitor, sellel ei ole koostoimeid ulatuslikult plasmavalkudega seonduvate ravimitega ning see ei ole CYP-ensüümide inhibiitor ega indutseerija.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Wainzua toimele väheneb loote normaalseks arenguks üliolulise A-vitamiini sisaldus plasmas. Ei ole teada, kas A-vitamiini manustamine on piisav, et vähendada riski lootele (vt lõik 4.4). Seetõttu tuleb

enne Wainzuaga ravi alustamist välistada raseduse võimalus ning rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb Wainzua ja A-vitamiini manustamine lõpetada ning jälgida A-vitamiini sisaldust seerumis, mis peab olema normaliseerunud enne, kui püütakse rasestuda (vt lõik 4.4). A-vitamiini sisaldus seerumis võib olla vähenenud rohkem kui 15 nädalat pärast viimast raviannust.

Rasedus

Eplonterseeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei ole piisavad kahjuliku toime hindamiseks reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Tasakaalustamata A-vitamiini sisaldusest tuleneva võimaliku teratogeense riski tõttu ei tohi Wainzuad kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni. Raseduse korral tuleb hoolikalt jälgida loodet ja A-vitamiini sisaldust, eriti esimesel trimestril (vt lõik 4.4).

Imetamine

Ei ole teada, kas eplonterseen või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine Wainzuaga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed eplonterseeni toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei leitud mõju isas- või emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eplonterseen ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ravi ajal eplonterseeniga olid kõige sagedamad kõrvaltoimed A-vitamiini sisalduse vähenemine (97% patsientidest) ja oksendamine (9% patsientidest).

Kõrvaltoimete tabelloetelu

Ohutusandmed on saadud Wainzua kasutamise käigus ATTRv poolt põhjustatud polüneuropaatiaga (ATTRv-PN) 144 patsiendil, kes randomiseeriti saama eplonterseeni ja kes said vähemalt ühe eplonterseeni annuse. 130 patsienti said ravi eplonterseeniga 85. nädalani. Keskmine ravi kestus oli 541 päeva (vahemik: 57...582 päeva).

Kõrvaltoimed on grupeeritud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on eelisterminid reastatud esinemissageduse vähenemise ja seejärel tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1: Wainzua kasutamisel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Seedetrakti häired	Oksendamine	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha punetus	Sage
	Süstekoha valu	Sage
	Süstekoha sügelus	Sage
Uuringud	A-vitamiini sisalduse vähenemine	Väga sage*

* Põhineb A-vitamiini sisalduse normivahemiku alampiirist madalamatel laboratoorsetel leidudel uuringu ajal.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eplonterseeni üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX21.

Toimemehhanism

Eplonterseen on N-atsetüülgalaktosamiiniga (GalNAc) konjugeeritud 2'-O-2-metoksüetüül-modifitseeritud kimäärne gapmeer antisenss-oligonukleotiid (ASO), millel on nukleotiidide vaheliste fosforotioaat- ja fosfodiesteridemetega segatüüpi peaahel. GalNAc konjugaat võimaldab ASO suunatud transporti hepatotsüütidesse. Eplonterseeni selektiivne seondumine transtüretiini (TTR) informatsiooni-RNA-ga (mRNA) hepatotsüütides põhjustab nii mutantse kui ka metsikut tüüpi (normaalse) TTR-i mRNA lagunemist. Sellega välditakse TTR-valgu sünteesi maksas, mille tulemusena väheneb oluliselt maksast vereringesse erituva muteerunud ja metsikut tüüpi TTR-valgu sisaldus.

Farmakodünaamilised toimed

Eplonterseeni saavate ATTRv-PN diagnoosiga patsientide kliinilises uuringus täheldati seerumi TTR-i kontsentratsiooni vähenemist esimesel hindamisel (5. nädal) ja TTR-i kontsentratsiooni jätkuvat vähenemist 35. nädalani. TTR-i kontsentratsiooni püsivat vähenemist täheldati kogu ravi (85 nädala) vältel. Seerumi TTR-i algväärtusega võrreldud protsentuaalse vähenemise keskmine (SD) oli eplonterseen-ravi 35. nädalal 82,1% (11,7), 65. nädalal 83,0% (10,4) ja 85. nädalal 81,8% (13,4). Seerumi TTR-i kontsentratsiooni sarnast vähenemist algväärtusest täheldati olenemata soost, rassist, vanusest, piirkonnast, kehakaalust, kardiomüopaatia staatusest, eelnevast ravist, Val30Met mutatsiooni staatusest, haiguse staadiumist ja perekondliku amüloidse kardiomüopaatia kliinilisest diagnoosist enne ravi.

TTR on retinooli siduva valguga 4 (mis on A-vitamiini (retinooli) põhiline kandja) kandjavalk. Seetõttu on TTR-i sisalduse vähenemise korral plasmas oodata plasma retinooli sisalduse vähenemist alla normivahemiku alampiiri.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Eplonterseeni efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus (NEURO-TTRransform), kus osales kokku 168 ATTRv-PN-iga täiskasvanud patsienti. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 6 : 1 saama eplonterseeni 45 mg subkutaanse süstena iga 4 nädala järel (N = 144) või inoterseeni 284 mg üks kord nädalas (N = 24) võrdlusrühmana. 144-st eplonterseeni saama randomiseeritud patsiendist 140 (97,2%) said ravi kuni 35. nädalani, 135 (93,8%) said ravi kuni 65. nädalani.

Väline platseebokontroll hõlmas inoterseeni olulises uuringus (NEURO-TTR) osalenud patsientide platseebokohorti. See oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline kliiniline uuring ATTRv-PN-iga täiskasvanud patsientidel. Antud kohort sai platseebo subkutaanseid süsteid üks kord nädalas. Mõlemas uuringus olid identsed uuringusse sobivuse kriteeriumid.

Eplonterseeni rühma ja välise platseeborühma tunnused olid üldiselt sarnased ja eelnevalt kindlaksmääratud statistilises analüüsis võeti arvesse võimalikke lahknevusi põhiliste algtoonuste (Val30Met mutatsiooni staatus, haiguse staadium ja eelnev ravi) osas.

144 eplonterseeni saama randomiseeritud patsiendi seas oli ravieelne patsientide vanuse mediaan 51,5 aastat (vahemik 24...82), 30,6% olid $\geq$ 65-aastased ja 69,4% olid meessoost. Esindatud olid kakskümmend (20) erinevat TTR-i varianti: 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%) ja muu (24,3%, sealhulgas Ala97Ser (15%)). Ravieelselt oli 79,9%-l patsientidest 1. staadiumi haigus (kõndimine ei olnud häiritud; esines kerge sensoorne, motoorne ja autonoomne neuropaatia alajäsemetes), 20,1%-l oli 2. staadiumi haigus (vajasid abi kõndimisel; esinesid alajäsemete, ülajäsemete ja kehatüve mõõdukad häired) ning 3. staadiumi haigusega patsiente ei olnud. 69,4% olid saanud eelnevat ravi kas tafamidise või diflunisalaiga.

66. nädala analüüsi esmased liitulemusnäitajad olid seerumi TTR-i kontsentratsiooni protsentuaalne muutus algväärtusest 65. nädalal, mNIS+7 skoori muutus algväärtusest ja Norfolk QoL-DN üldskoori muutus algväärtusest 66. nädalal eplonterseeni võrdlemisel platseeboga.

mNIS+7 on neuropaatia objektiivne hindamine ning sisaldab NIS ja Modified +7 koondskoore. Uuringus kasutatava mNIS+7 versiooni puhul mõõdab NIS objektiivselt kraniaalnärvide funktsiooni defitsiiti, lihasjõudu, reflekse ja aistinguid ning Modified +7 hindab südame löögisageduse vastust sügavale hingamisele, kvantitatiivset sensoorset testimist (puutesurve ja kuumavalu) ning perifeerset närvide elektrofüsioloogiat. Uuringus kasutatud mNIS+7 skoori valideeritud versiooni vahemik oli -22,3...346,3 punkti, kus suuremad skoorid näitavad suuremat haiguse raskust.

Norfolk QoL-DN skaala on patsiendipoolne hindamine, mis hindab neuropaatia subjektiivset kogemist järgmiste domeenide osas: füüsiline funktsioon/suurte kiudude neuropaatia, igapäevased tegevused, sümptomid, väikeste kiudude neuropaatia ja autonoomne neuropaatia. Uuringus kasutatud Norfolk QoL-DN versiooni vahemik oli -4...136 punkti, kus suuremad skoorid näitavad suuremat kahjustust.

Muude teisest tulemusnäitajate vormikohane hierarhiline testimine viidi läbi 66. nädala analüüsi käigus ja see hõlmas neuropaatia sümptomite ja muutuse skoori, terviseküsimustiku 36-punktilise lühivormi (versioon 2) füüsilise komponendi koondskoori, polüneuropaatia puude skoori ja toitumisseisundi (modifitseeritud kehamassiindeks) muutust algtasemest.

Ravi eplonterseeniga uuringus NEURO-TTRransform näitas kõigi tulemusnäitajate statistiliselt olulist paranemist nii 35. nädalal kui ka 66. nädalal (vt tabel 2) võrreldes välise platseeborühmaga (kõik $p < 0,0001$).

Tabel 2: Kliiniliste efektiivsusandmete kokkuvõte uuringust NEURO-TTRansform

Analüüs/ tulemusnäitaja	Keskmine (SD)		LSM muutus/protsentuaalne muutus algväärtusest, (hinnanguline SE) [95% CI]		Eplonterseeni- platseebo* LSM erinevus [95% CI]	p-väärtus
	Platseebo*	Eplonterseen	Platseebo*	Eplonterseen		
Ohutusanalüüsi kogum	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>Seerumi TTR, g/l¹</i>						
Algväärtus	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
35. nädal			-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
65. nädal	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 koondskoor¹</i>						
Algväärtus	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
35. nädal			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
66. nädal	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 üldskoor¹</i>						
Algväärtus	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
35. nädal			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
66. nädal	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
Täielik analüüsikogum	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Neuropaatia sümptomite ja muutuse skoor, 66. nädal ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Tervise- küsimustiku 36-punktilise lühivormi füüsilise komponendi skoor, 65. nädal ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Modifitseeritud kehamassiindeks, 65. nädal ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Väline platseeborühm teisest randomiseeritud kontrollitud uuringust (NEURO-TTR).

¹ Põhineb ANCOVA-l, mis kasutab puuduvate andmete puhul võrdluspõhist mitmekordse imputatsiooni meetodit, mida on kohandatud kalduvuskooori kaaludega, millel on fikseeritud kategoorilised mõjud ravile, ajale, ravi ajalisele koostoimele, haiguse staadiumile, Val30M mutatsioonile, varasemale ravile, algväärtuse fikseeritud ühismuutujatele ja algtaseme ajapõhisele interaktsioonile. Võrdluspõhisest imputatsiooni meetodist lähtudes arvestatakse puuduvad andmed platseeborühmas ja puuduvad andmed eplonterseeni ravirühmas ravi ajal

juhusliku oletuse alusel vastavasse ravirühma. Eplonterseeni ravirühma kuuluva patsiendi puhul, kes katkestas ravi, imputeeriti puuduvad andmed platseeborühma põhjal.

² Põhineb MMRM-il, mida on kohandatud kalduvusskoori kaaludega, millel on fikseeritud kategoorilised mõjud ravile, ajale, ravi ajalisele koostoimele, haiguse staadiumile, Val30M mutatsioonile, varasemale ravile, algväärtuse fikseeritud ühismuutujatele ja algtaseme ajapõhisele interaktsioonile.

ANCOVA = kovariatsioonanalüüs; CI = usaldusvahemik; LSM = vähimruutude keskmine;

MMRM = korduvmõõtmiste segamudel; mNIS+7 = modifitseeritud neuropaatia kahjustuse skoor +7;

N = osalejate arv rühmas; Norfolk QoLDN = Norfolki elukvaliteedi – diabeetilise neuropaatia küsimustik;

SD = standardhälve; SE = standardviga; TTR = transtüretiin.

Teisene tulemusnäitaja – PND skoori muutus algväärtusest 65. nädalal – oli statistiliselt oluliselt eplonterseeni kasuks ($p = 0,02$). Eplonterseeni rühmas saavutas rohkem patsiente PND skoori paranemise algväärtusest kui välises platseeborühmas (5,7% vs. 3,4%) ja vähematel patsientidel tekkis halvenemine võrreldes algväärtusega kui välises platseeborühmas (12,8% vs. 22,0%).

Eplonterseeni saavatel patsientidel ilmnis platseeboga võrreldes sarnane paranemine järgmiste näitajate osas: TTR-i kontsentratsiooni vähenemine seerumis, mNIS+7 koondskoori ja Norfolk QoL-DN üldskoori vähenemine kõigis alarühmades, sh vanus, sugu, rass, piirkond, Val30Met mutatsiooni staatus, kardiomiopaatia staatus, ravieelne perekondliku amüloidse kardiomiopaatia kliiniline diagnoos ja haiguse staadium.

Kuni eplonterseeni ravi lõpuni 85. nädalal jäid püsima TTR-i kontsentratsiooni vähenemine ja täheldatud toime mNIS+7 koondskoori osas, samuti püsis stabiilsena keskmine Norfolk QoL-DN üldskoor.

Immunogeensus

ATTRv-PN-iga patsientide kliinilises uuringus tekkisid pärast 84-nädalast raviperioodi (ravi kestuse mediaan 561 päeva (80 nädalat), vahemik: 57...582 päeva) 58 patsiendil (40,3%) ravist tingitud ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADA). Eplonterseeni vastastel ADA-del oli tendents püsida, need tekkisid hilja (tekkeaja mediaan 223 päeva) ja nende tiiter oli madal (maksimaalse tiitri mediaan 200). Patsientidel, kellel eplonterseeni vastaste antikehade analüüs andis positiivse tulemuse, ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju eplonterseeni efektiivsusele, ohutusele, farmakokineetikale või farmakodünaamikale.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama eplonterseeni läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta transtüretiini vahendatud amüloidoosi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Wainzua farmakokineetilisi omadusi hinnati mõõtes eplonterseeni plasmakontsentratsioone pärast üksik- ja korduvannuste subkutaanset manustamist (üks kord iga 4 nädala järel) tervetele isikutele ning korduvannuste subkutaanset manustamist (üks kord iga 4 nädala järel) ATTRv-PN-iga patsientidele.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub eplonterseen kiiresti süsteemsesse vereringesse; populatsiooninäitajate põhjal on maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg ligikaudu 2 tundi. Tasakaaluseisundi maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}), minimaalse kontsentratsiooni (C_{min}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC_t) populatsiooninäitajad olid vastavalt 0,218 µg/ml, 0,0002 µg/ml ja 1,95 µg h/ml pärast 45 mg manustamist ATTRv-PN-iga patsientidele iga 4 nädala järel. Pärast korduvat manustamist (üks kord iga 4 nädala järel) ei täheldatud eplonterseeni C_{max} ja AUC kumuleerumist plasmas. Kumuleerumist täheldati C_{min} puhul ning tasakaaluseisund saabus ligikaudu 17 nädala pärast.

Jaotumine

Eplonterseen seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 98%). Näilise tsentraalse jaotusruumala populatsiooninäitaja on 12,9 l ja näiline perifeerne jaotusruumala on 11 100 l. Eplonterseeni subkutaanse manustamise puhul on oodata jaotumist peamiselt maksa ja neerukoode.

Biotransformatsioon

Eplonterseen metaboliseerub peamiselt maksas endo- ja eksonukleasid vahendusel erineva suurusega lühikesteks oligonukleotiidfragmentideks. Inimestel olulisi ringlevaid metaboliite ei leitud. Terapeutilised oligonukleotiidid (sh eplonterseen) ei metaboliseeru CYP-ensüümide vahendusel.

Eritumine

Eplonterseeni eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi teel, millele järgneb lühikeste oligonukleotiidmetaboliitide eritumine neerude kaudu. Muutumatul kujul ASO keskmisest fraktsioonist eritus 24 tunni jooksul uriiniga vähem kui 1% manustatud annusest. Populatsiooninäitajate põhjal on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 3 nädalat.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast subkutaansete üksikannuste manustamist vahemikus 45...120 mg (st 1...2,7-kordne soovitatav annus) tervetele vabatahtlikele suurenesid eplonterseeni C_{max} ja AUC väärtused veidi rohkem kui proportsionaalselt annusega.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika põhjal ei ole kehakaalul, sool, rassist ega Val30Met mutatsiooni staatusel tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju eplonterseeni ekspositsioonile. Lõplikud hindamised olid mõningatel juhtudel piiratud, sest kaasmuutujaid piiravaks teguriks oli hinnatavate üldine väike arv.

Eakad

Täiskasvanud ja eakate (≥ 65 -aastaste) patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi farmakokineetikas.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju hindamiseks eplonterseeni farmakokineetikale ei ole vormikohaseid kliinilisi uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetiline ja farmakodünaamiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi erinevusi eplonterseeni farmakokineetikas või farmakodünaamikas kerge ja mõõduka neerukahjustuse korral ($eGFR \geq 45... < 90$ ml/min). Eplonterseeni kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on $eGFR < 45$ ml/min või esineb lõppstaadiumis neeruhaigus.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju hindamiseks eplonterseenile ei ole vormikohaseid kliinilisi uuringuid läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetiline ja farmakodünaamiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi erinevusi eplonterseeni farmakokineetikas või farmakodünaamikas kerge maksakahjustuse korral (üldbilirubiin $\leq 1 \times ULN$ ja ASAT $> 1 \times ULN$ või üldbilirubiin $> 1,0...1,5 \times ULN$ ja mis tahes ASAT aktiivsus). Eplonterseeni kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on mõõdukas maksakahjustus (üldbilirubiin $> 1,5...3 \times ULN$ ja mis tahes ASAT aktiivsus) või raske maksakahjustus (üldbilirubiin $> 3...10 \times ULN$ ja mis tahes ASAT aktiivsus), või patsientidel, kellele on tehtud maksasiirdamine.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Eplonterseeni korduval manustamisel ahvidele annuses 24 mg/kg/nädalas 13 nädala jooksul või 25 mg/kg/kuus 9 kuu jooksul vähenes TTR-valgu sisaldus plasmas vastavalt 69% ja 52%. TTR-i ekspressiooni sellise farmakoloogilise inhibeerimisega seoses toksikoloogiliselt olulisi leide ei täheldatud.

Enamik leide, mida täheldati korduval subkutaansel manustamisel kuni 6 kuu jooksul hiirtele ja 9 kuu jooksul ahvidele, ei olnud kahjulikud ning olid seotud eplonterseeni neeldumise ja kogunemisega kõigi testitud loomaliikide mitmete organite erinevat tüüpi rakkudes, sealhulgas monotsüüdid/makrofaagid, proksimaalsete neerutorukeste epiteelirakud, maksa Kupfferi rakud ning histiotsüütide infiltraadid lümfisõlmedes ja süsteemsetes.

13-nädalases toksilisuse uuringus tekkis ühel ahvil trombotsüütide arvu tõsine vähenemine seoses spontaanse verejooksuga, mis avaldus hematoomi ja petehhiatena ning mida täheldati suurima testitud annuse (24 mg/kg/nädalas) puhul. Sarnaseid leide ei täheldatud kõrvaltoimeid mittepõhjustava annuse 6 mg/kg/nädalas puhul ahvidel, mis vastab enam kui 70-kordsele AUC-le inimesel eplonterseeni soovitatava terapeutilise annuse manustamisel.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Eplonterseeni ei olnud genotoksilist toimet *in vitro* ja *in vivo* ning see ei olnud kartsinogeenne ras.H2 transgeensetel hiirtel.

Reproduktsoonitoksilisus

Eplonterseeni puudus toime fertiilsusele või embrüo/loote arengule hiirtel kuni 38-kordse (inimese ekvivalentse annuse põhjal) inimesele soovitatava 45 mg igakuise annuse manustamisel. Hiirtel puudus eplonterseeni farmakoloogiline aktiivsus. Seega sai selles uuringus hinnata ainult eplonterseeni keemiliste omadustega seotud toimeid. Kuid eplonterseeni hiirespetsiifilise analoogi puhul, millega seostati TTR-i mRNA ekspressiooni > 90% inhibeerimist, ei täheldatud hiirtel toimet fertiilsusele ega embrüo/loote arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaat
Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Wainzuad võib hoida väljaspool külmkappi originaalpakendis kuni 6 nädalat temperatuuril kuni 30 °C. Kui ravimit ei kasutata 6 nädala jooksul, tuleb see hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,8 ml steriilset süstelahust I tüüpi klaasist ühekordselt kasutatavas süstlas, millele on kinnitatud 27G ½-tolline (12,7 mm) roostevabast terasest nõel, jäik nõelakaitse ja silikooniga kaetud klorobutüülestomeerist kolvikork kokku panduna pen-süstlisse.

Pakendis on üks ühekordselt kasutatav pen-süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1875/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PEN-SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Wainzua 45 mg süstelahus pen-süstlis
eplontersenum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 45 mg eplonterseeni (naatriumeplonterseenina) 0,8 ml-s.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1875/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Wainzua 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Wainzua 45 mg
süstelahus
eplontersenum
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

AstraZeneca

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Wainzua 45 mg süstelahus pen-süstlis eplonterseen (*eplontersenum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Wainzua ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Wainzua kasutamist
3. Kuidas Wainzuad kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Wainzuad säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Wainzua ja milleks seda kasutatakse

Wainzua toimeaine eplonterseen on ravim, mida nimetatakse antisenss-oligonukleotiidiks.

Wainzuad kasutatakse transtüretiini vahendatud pärilikust amüloidoosist (ATTRv) tingitud kogu keha haarava närvikahjustuse (polüneuropaatia) raviks täiskasvanutel.

ATTRv-ga inimestel on valk transtüretiin (TTR) vigane ja laguneb kergesti. See põhjustab valgu kokkukleepumist ja niinimetatud amüloidladestuste teket, mis võivad koguneda närvide ümber ja sees ning teistes kohtades, takistades normaalset talitlust.

Wainzua toimel väheneb maksas toodetava TTR-valgu kogus. Selle tulemusena on veres amüloidladestuste tekkeks vähem TTR-valku ning see võib aidata haiguse sümptomeid vähendada.

2. Mida on vaja teada enne Wainzua kasutamist

Wainzuad ei tohi kasutada

- kui olete eplonterseeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravi ajal Wainzuaga vajate A-vitamiini manustamist. See ravim vähendab A-vitamiini sisaldust teie veres. Enne ravi kontrollib arst teie A-vitamiini sisaldust.

- Arst palub teil võtta ravi ajal **iga päev suukaudset A-vitamiini preparaati.**

Madala A-vitamiini sisalduse nähud võivad olla halvenenud nägemine, eriti pimedas, silmade kuivus, ähmane või hägune nägemine või silmapõletik (punetus, valu, liigne pisara- või muu eritise vool või võõrkeha tunne silmas).

- **Pidage nõu oma arstiga, kui märkate** Wainzua kasutamise ajal **nägemisprobleeme** või ükskõik milliseid muid silmaprobleeme. Vajadusel suunab arst teid silmaarsti juurde kontrollile.

Enne ravi alustamist Wainzuaga **peate kinnitama, et te ei ole rase**. Nii liiga kõrge kui ka liiga madal A-vitamiini sisaldus võib kahjustada loote arengut. Ravi ajal Wainzuaga **peavad** rasestumisvõimelised naised **kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid** (vt lõik „Rasedus ja imetamine“ hiljem käesolevas infolehes).

- A-vitamiini tase võib püsida madal rohkem kui 15 nädalat pärast Wainzua viimast annust.
- **Öelge oma arstile, kui te planeerite rasedust**. Arst ütleb teile, et lõpetaksite Wainzua ja A-vitamiini manustamise. Samuti kontrollib teie arst enne, kui püüate rasestuda, kas teie A-vitamiini sisaldus on normaliseerunud.
- **Öelge oma arstile, kui teil tekib ravi ajal planeerimata rasedus**. Arst ütleb teile, et lõpetaksite Wainzua kasutamise. Arst võib teile öelda, et lõpetaksite raseduse esimese 3 kuu jooksul A-vitamiini manustamise. Raseduse viimasel 6 kuul võib arst paluda teil A-vitamiini uuesti kasutusele võtta, kui A-vitamiini tase ei ole veel normaliseerunud, sest raseduse viimasel 3 kuul on suurem risk A-vitamiini puuduse tekkeks.

Lapsed ja noorukid

Wainzuad ei tohi kasutada lastel või noorukitel vanuses alla 18 aasta. Ravimi ohutus ja efektiivsus antud vanuserühmas ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja Wainzua

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvõimelised naised

Wainzua toimel väheneb A-vitamiini sisaldus teie veres ja A-vitamiin on tähtis loote normaalseks arenguks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ eespool käesolevas infolehes).

- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, **peate** ravi ajal Wainzuaga **kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid**.
- Rääkige oma arsti või meditsiiniõega sobivatest rasestumisvastastest meetoditest.
- Enne Wainzuaga ravi alustamist peate kinnitama, et te ei ole rase.
- **Öelge oma arstile**, kui te kavatsete ravi ajal rasestuda või olete ravi ajal rase. Arst soovitab teil Wainzua kasutamise lõpetada.

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi Wainzuad kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas Wainzua toimeaine eritub rinnapiima. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Öelge enne ravi alustamist oma arstile, kui te imetate või kavatsete imetada. Arst võib teile öelda, et lõpetaksite Wainzua kasutamise.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Wainzua ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Arst ütleb teile, kas teie haigus lubab teil turvaliselt autot juhtida ja masinatega töötada.

Wainzua sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,8 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Wainzuad kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 45 mg süste üks kord kuus.

Wainzuad manustatakse nahaaluse (subkutaanse) süstena. Ravimit võib süstida kõhupiirkonda või reie ülaossa. Kui ravimit süstib hooldaja või tervishoiutöötaja, võib Wainzuad süstida ka õlavarre välisküljele. Ravimit ei tohi süstida piirkonda, kus nahk on verevalumiga, hell, punetav või kõva, samuti armide või nahakahjustuse piirkonda. Vältida tuleb ka süstimist naba ümbrusesse.

Teie ja teie arst või meditsiiniõde otsustate, kas süstite Wainzuad ise või teeb seda hooldaja või tervishoiutöötaja. Teile või teie hooldajale õpetatakse, kuidas seda ravimit õigesti ette valmistada ja süstida. Enne pen-süstli kasutamist lugege hoolikalt läbi kasutusjuhend (antakse eraldi brošüürina).

Arst ütleb teile, kui kaua te Wainzuad saate. Ärge lõpetage ravi enne, kui arst on seda öelnud.

Kui te kasutate Wainzuad rohkem, kui ette nähtud

Kui te süstite liiga palju ravimit, pidage otsekohe nõu arstiga või pöörduge haigla erakorralise meditsiini osakonda. Tehke seda ka juhul, kui sümptomeid ei esine. Võtke endaga kaasa ravimi karp või pen-süstel.

Kui te unustate Wainzuad kasutada

Kui Wainzua annus jääb vahele, peab järgmise annuse manustama niipea kui võimalik ning seejärel jätkama süstimist üks kord kuus. Mitte manustada kahekordset annust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- A-vitamiini sisalduse vähenemine, mida näitavad vereanalüüsid.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- oksendamine;
- punetus (erüteem), sügelus (kihelus) ja valu süstekohas.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Wainzuad säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Vajadusel võib Wainzuad hoida väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30 °C **kuni 6 nädalat** originaalpakendis. Kui seda ei kasutata 6 nädala jooksul, tuleb väljaspool külmkappi hoitud ravim hävitada.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Wainzua sisaldab

Toimeaine on eplonterseen. Üks pen-süstel sisaldab 45 mg eplonterseeni (naatriumeplonterseenina) 0,8 ml lahuses.

Teised koostisosad on naatriumdiveisinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumvesinikfosfaat, naatriumkloriid ja süstevesi. Vesinikkloriidhapet ja naatriumhüdroksiidi võib olla kasutatud pH reguleerimiseks (vt „Wainzua sisaldab naatriumi“ lõigus 2).

Kuidas Wainzua välja näeb ja pakendi sisu

Wainzua on selge, värvitu kuni kollane süstelahus (süstevedelik).

Wainzua pakendis on 1 ühekordselt kasutatav pen-süstel.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

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 (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

KASUTUSJUHEND

Wainzua 45 mg süstelahus pen-süstlis (eplonterseen)

Kasutusjuhend sisaldab teavet selle kohta, kuidas pen-süstlis olevat Wainzua 45 mg süstelahust süstida.

Lugege kasutusjuhend läbi enne pen-süstli esmakordset kasutamist ja iga kord, kui saate uue pen-süstli. Kasutusjuhendis võib olla uut teavet. Siin toodud teave ei asenda nõu pidamist tervishoiutöötajaga oma haiguse või ravi kohta.

Teie tervishoiutöötaja peab teile või teie hooldajale näitama, kuidas pen-süstlit õigesti kasutada. Kui teil või teie hooldajal tekib küsimusi, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Tähtis informatsioon, mida peate teadma enne pen-süstli kasutamist

- Hoidke Wainzua pen-süstlit külmkapis temperatuuril 2 °...8 °C originaalpakendis, kuni olete valmis seda kasutama. Vajadusel võib avamata karpi hoida toatemperatuuril kuni 30 °C kuni 6 nädalat.
- Hoidke pen-süstel karbis, kuni olete valmis seda kasutama.
- Iga pen-süstel sisaldab ühte annust ja seda saab kasutada ainult üks kord.
- Annus tuleb manustada ainult nahaaluse (subkutaanse) süstena.

Ärge kasutage pen-süstlit:

- mis on olnud külmunud;
- mis on maha kukkunud, viga saanud või millel on rikkumise märgid;
- mille kõlblikkusaeg (EXP) on möödunud.

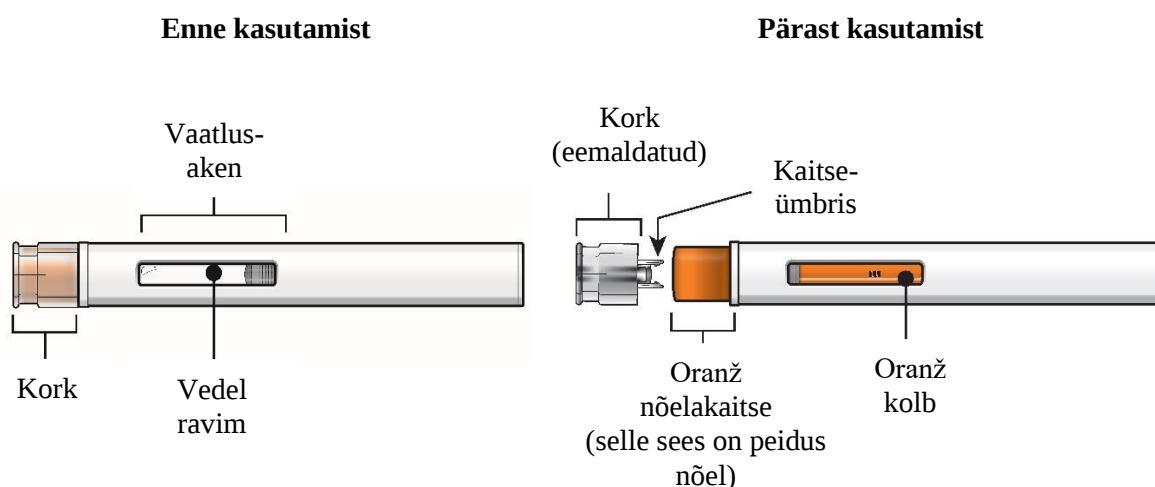
Ärge jagage oma pen-süstlit kellegi teisega.

- Hoidke oma pen-süstlit ja kõiki ravimeid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Teie pen-süstel

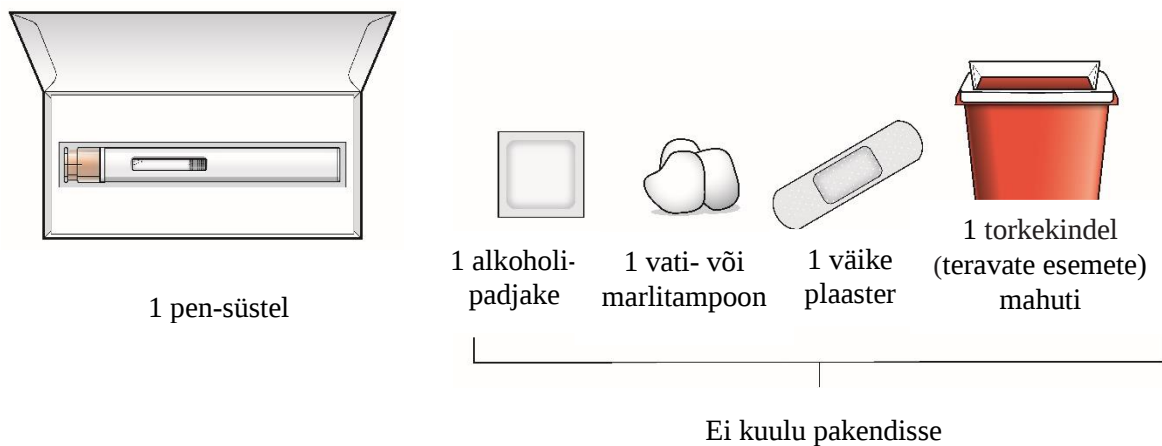
Eemaldage kork alles vahetult enne süstimist.

Ärge puudutage oranži nõelakaitset.



Ettevalmistus süstimiseks

1. samm – varuge süstimiseks vajalikud vahendid



2. samm – võtke külmkapist välja ja oodake 30 minutit

Enne süstimist laske karbis oleval pen-süstlil seista 30 minutit toatemperatuuril 20 °C...25 °C.

- Ärge soojendage seda ühelgi muul viisil. Näiteks ärge soojendage seda mikrolaineahjus, kuumas vees või muude kuumaallikate läheduses.
- Hoidke seda valguse ja otsese päikesevalguse eest kaitstult.

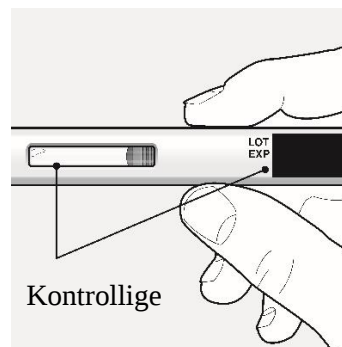


3. samm – võtke pen-süstel karbist välja ja vaadake see üle

Kontrollige pen-süstlit kahjustuste suhtes.
Kontrollige kõlblikkusaega (EXP).

Kontrollige vaatlusakna kaudu pen-süstlis olevat vedelikku.

- Väikeste õhumullide esinemine vedelikus on normaalne.
- Vedelik peab olema selge ja värvitu kuni kergelt kollakas.
- Ärge kasutage vedelikku, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab nähtavaid osakesi.



Süstimine pen-süstliga

4. samm – valige süstekoht

Teie või teie hooldaja võite süstida reie esiküljele või kõhu alumisse ossa.

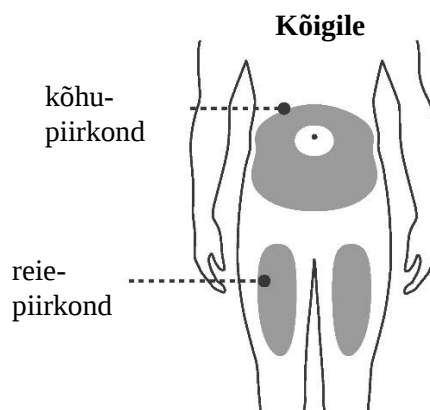
Hooldaja või tervishoiutöötaja võib süstida ka õlavarre välisküljele.

Ärge püüdke ise ravimit õlavarre süstida.

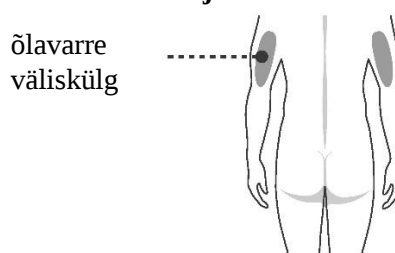
Iga süste puhul valige süstekoht, mis on vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast.

Ärge süstige:

- vähem kui 5 cm kaugusele nabast.
- kohta, kus nahk on punetav, kuum, hell, verevalumiga, ketendav või kõva.
- armidesse, kahjustatud, muutunud värvusega või tätoveeringuga nahapiirkondadesse.
- läbi riiete.



Ainult hooldajatele või tervishoiutöötajale

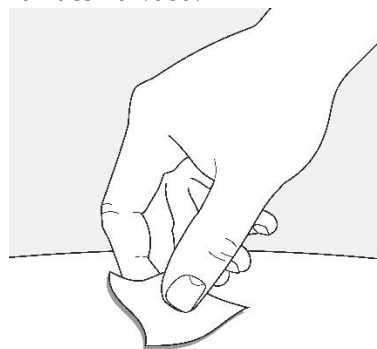


5. samm – peske käsi ja puhastage süstekoht

Peske käsi korralikult vee ja seebiga.

Puhastage süstekoht alkoholipadjakese või seebi ja veega. Laske õhu käes kuivada.

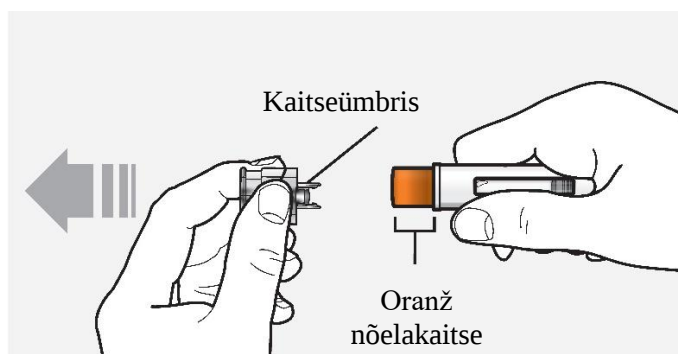
Ärge puudutage puhastatud piirkonda enne süstimist.



6. samm – tõmmake ära kork

Hoidke ühe käega kinni pen-süstli korpusest ja teise käega tõmmake otsesuunas ettevaatlikult ära läbipaistev kork. Nüüd on näha oranži nõelakaitset, mille all on peidus nõel.

- Visake läbipaistev kork minema.
- **Ärge** puudutage nõela ega suruge oranži nõelakaitset sõrmega.



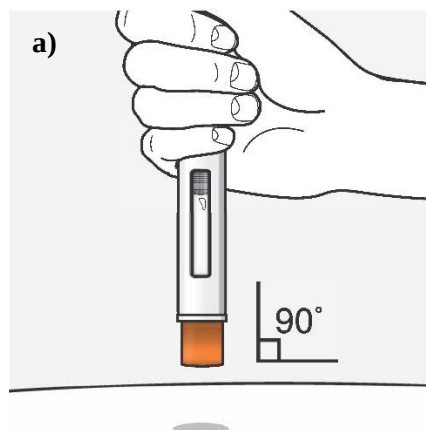
- **Ärge** pange korki tagasi pen-süstlile. See võib põhjustada ravimi liiga kiiret väljumist või kahjustada pen-süstlit.

7. samm – süstimine

Süstige pen-süstliga, järgides joonistel **a, b, c ja d** toodud samme.

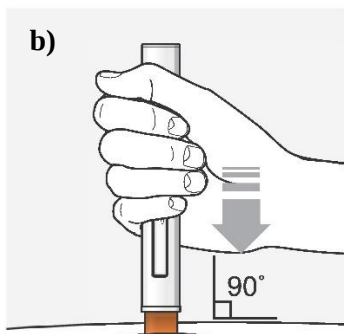
Süstides suruge pen-süstel vastu nahka ja hoidke seda paigal 10 sekundit, kuni oranž kolb on täitnud vaatlusakna. Te võite kuulda esimest „klõpsu“ süstimise alguses ja teist „klõpsu“ süstimise lõpus. See on normaalne.

Ärge liigutage pen-süstlit ega muutke selle asukohta pärast süstimise alustamist.



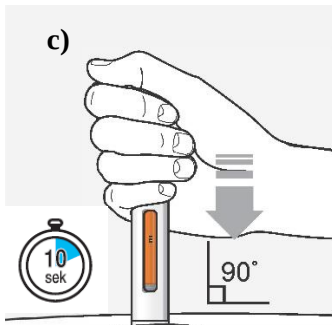
Asetage pen-süstel kohale.

- Asetage oranž nõelakaitse vastu nahka (90-kraadise nurga all).
- Veenduge, et näete vaatlusakent.



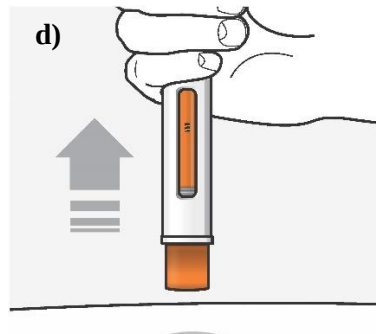
Suruge kindlalt alla ja hoidke.

- Võite kohe kuulda **esimest „klõpsu“**, mis näitab, et süstimine on alanud.
- Oranž kolb liigub vaatlusaknas alla.



Hoidke kindlalt paigal umbes 10 sekundit.

- Oranž kolb täidab vaatlusakna.
- Süstimise lõpus võite kuulda **teist „klõpsu“**.



Kui olete süstimise lõpetanud, tõstke pen-süstel otse üles.

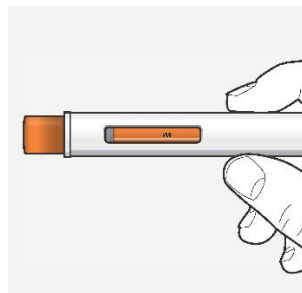
- Oranž nõelakaitse liigub alla üle nõela ja lukustub.

8. samm – kontrollige vaatlusakent

Kontrollige vaatlusaknast, kas kogu ravim on süstitud.

Kui oranž kolb ei täida vaatlusakent, ei pruugi te olla saanud täisannust.

Kui see juhtub või kui teil on mis tahes muid muresid, võtke ühendust oma arsti või tervishoiutöötajaga.



Enne süstimist

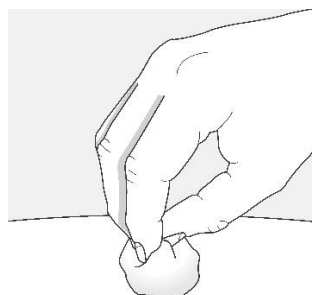


Pärast süstimist

9. samm – süstekoha kontrollimine

Süstekohas võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.

Vajadusel suruge süstekohale vati- või marlitampoon ja asetage väike plaaster.



10. samm – hävitage kasutatud pen-süstel

Pange kasutatud pen-süstel kohe pärast kasutamist torkekindlasse **teravate esemete** mahutisse.

Ärge visake pen-süstlit olmejäätmete hulka.



Hävitamisjuhised

Hävitage täis saanud mahuti vastavalt oma tervishoiutöötajalt või apteekrilt saadud juhistele.

Ärge korduvkasutage kasutatud teravate esemete mahutit.