

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wainzua 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty kynä sisältää 45 mg eplonterseenia (eplontersen; eplonterseeninatriumina) 0,8 ml:ssa liuosta.

Yksi ml sisältää 56 mg eplonterseenia (eplonterseeninatriumina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas ja väritön tai keltainen liuos (pH noin 7,4 ja osmolaalisuus 250–330 mOsm/kg).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Wainzua on tarkoitettu perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin (ATTRv) hoitoon aikuispotilaille, joilla on vaiheen 1 tai 2 polyneuropatia.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa määrätä vain perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin hoitoon perehtynyt lääkäri, ja hoito on toteutettava tällaisen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 45 mg eplonterseenia kerran kuukaudessa.

Wainzua-hoitoa saavia potilaita kehoitetaan käyttämään A-vitamiinilisää annoksella, joka on suunnilleen 2 500–3 000 IU vuorokaudessa, mutta ei tätä suuremmalla annoksella (ks. kohta 4.4).

Hoito on aloitettava mahdollisimman varhain oireiden ilmaannuttua (ks. kohta 5.1).

Jos potilaan polyneuropatia etenee vaiheeseen 3, päätös hoidon jatkamisesta tehdään lääkärin harkinnan mukaan hyötyjen ja riskien kokonaisarvion perusteella.

Annoksen jääminen väliin

Jos Wainzua-annos jää väliin, seuraava annos on annettava mahdollisimman pian. Antoa jatketaan kuukauden välein laskien aina päivästä, jolloin viimeisin annos on annettu. Kaksinkertaista annosta ei saa antaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä (vähintään 65-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] $\geq 45 - < 90$ ml/min/1,73 m²). Eplonterseenia ei ole tutkittu potilailla, joiden eGFR on < 45 ml/min/1,73 m² tai joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2). Eplonterseenia saa käyttää näille potilaille vain, jos odotettavissa oleva kliininen hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta. Eplonterseenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Eplonterseenia saa käyttää näille potilaille vain, jos odotettavissa oleva kliininen hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joille tehdään maksansiirto

Wainzua-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joille tehdään maksansiirto. Tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat

Wainzua-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Wainzua annetaan ihon alle. Wainzua on esitäytetyssä kynässä, joka on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Ensimmäinen potilaan tai häntä hoitavan henkilön injisoima annos on annettava asianmukaisen pätevyyden omaavan terveydenhuollon ammattilaisen ohjauksessa. Potilaat ja/tai heitä hoitavat henkilöt on opetettava antamaan Wainzua ihon alle.

Esitäytetty kynä on otettava jääkaapista vähintään 30 minuuttia ennen käyttöä, ja sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen injisoimista. Muita lämmitysmenetelmiä ei pidä käyttää.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen on oltava väritöntä tai keltaista. Liuosta ei saa käyttää, jos ennen antoa havaitaan sameutta, hiukkasia tai värimuutoksia.

Jos potilas injisoi Wainzua-valmisteen itse, injektio on annettava vatsan tai yläreiden alueelle. Jos potilasta hoitava henkilö antaa injektion, voidaan käyttää myös olkavarren takaosaa.

Wainzua-valmistetta ei saa injisoida iho-alueelle, jossa on mustelma tai joka on aristava, punoittava, kovettunut, arpeutunut tai vaurioitunut. Navan ympäristöä on vältettävä.

Käyttöohjeissa on tarkat ohjeet valmisteen antamisesta esitäytetyllä kynällä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

A-vitamiinin puutos

Vaikutusmekanisminsa perusteella Wainzua-valmisteen odotetaan pienentävän A-vitamiinin (retinolin) pitoisuuden seerumissa viitearvoja pienemmäksi (ks. kohta 5.1). Viitealueen alarajaa pienemmät seerumin A-vitamiinipitoisuudet on korjattava ja kaikki A-vitamiinin puutokseen liittyvät silmäoireet tai -löydökset on arvioitava ennen Wainzua-hoidon aloittamista.

A-vitamiinin puutoksesta johtuvien silmäoireiden mahdollisen riskin pienentämiseksi Wainzua-hoitoa saavien potilaiden on käytettävä suun kautta otettavaa A-vitamiinilisää annoksella, joka on suunnilleen 2 500 IU (naiset) – 3 000 IU (miehet) vuorokaudessa, mutta ei tätä suuremmalla annoksella. Lähetettä oftalmologiseen arviointiin suositellaan, jos potilaalle kehittyy A-vitamiinin puutokseen viittaavia silmäoireita, kuten hämäränäön heikentymistä tai hämäräsokeus, jatkuvaa silmien kuivuutta, silmätulehdus, sarveiskalvon tulehdus tai haavaumia, sarveiskalvon paksuuntumista tai sarveiskalvon perforaatio.

Ensimmäisten 60 raskauspäivän aikana sekä liian suuriin että liian pieniin A-vitamiinipitoisuuksiin voi liittyä suurentunut sikiön epämuodostumariski. Tästä syystä raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6). Jos nainen suunnittelee raskautta, Wainzua-valmisteen ja A-vitamiinilisän käyttö on lopetettava ja seerumin A-vitamiinipitoisuuksia on seurattava. A-vitamiinipitoisuuksien on oltava viitealueella ennen hedelmöityksen yrittämistä.

Jos potilas tulee suunnittelemattomasti raskaaksi, Wainzua-hoito on lopetettava. Eplonterseenin pitkän puoliintumisaajan vuoksi (ks. kohta 5.2) A-vitamiinin puutos saattaa kehittyä vasta hoidon lopettamisen jälkeen. Ei voida antaa suositusta siitä, onko A-vitamiinilisän käyttöä syytä jatkaa vai onko käyttö syytä lopettaa suunnittelemattoman raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jos A-vitamiinilisän käyttöä jatketaan, vuorokausiannos saa olla enintään 3 000 IU, sillä tätä suurempien annosten käyttöä tukevia tietoja ei ole saatavilla. Jos seerumin A-vitamiinipitoisuus ei ole vielä tämän jälkeen palautunut normaaliksi, A-vitamiinilisän käyttöä jatketaan annoksella 2 500–3 000 IU vuorokaudessa toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, koska kolmannella raskauskolmanneksella A-vitamiinin puutoksen riski on suurentunut.

Ei tiedetä, riittääkö raskaudenaikainen A-vitamiinilisä A-vitamiinin puutoksen ehkäisyyn, jos raskaana oleva nainen saa edelleen Wainzua-valmistetta. A-vitamiinilisäannoksen suurentaminen yli 3 000 IU:hun vuorokaudessa raskauden aikana ei kuitenkaan todennäköisesti korjaa seerumin retinolipitoisuuksia eplonterseenin vaikutusmekanismista johtuen ja saattaa olla haitallista äidille ja sikiölle.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per 0,8 ml:n annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että eplonterseeni ei ole kuljettajaproteiinien substraatti eikä estäjä, sillä ei ole yhteisvaikutuksia voimakkaasti plasman proteiineihin sitoutuvien lääkevalmisteiden kanssa eikä se ole CYP-entsyymien estäjä eikä indusori.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Wainzua pienentää A-vitamiinipitoisuutta plasmassa. A-vitamiini on keskeisessä asemassa sikiön normaalin kehityksen kannalta. Ei tiedetä, riittääkö A-vitamiinilisä sikiöön kohdistuvan riskin pienentämiseen (ks. kohta 4.4). Tästä syystä raskaus on suljettava pois ennen Wainzua-hoidon aloittamista ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Jos nainen suunnittelee raskautta, Wainzua-valmisteen ja A-vitamiinilisan käyttö on lopetettava ja seerumin A-vitamiinipitoisuuksia on seurattava. A-vitamiinipitoisuuksien on oltava viitealueella ennen hedelmöityksen yrittämistä (ks. kohta 4.4). Seerumin A-vitamiinipitoisuus saattaa pysyä pienentyneenä yli 15 viikon ajan viimeisen hoitoannoksen saamisen jälkeen.

Raskaus

Eplonterseenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Poikkeavista A-vitamiinipitoisuuksista johtuvan mahdollisen teratogeenisen riskin vuoksi Wainzua-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Jos raskaus alkaa, sikiötä ja A-vitamiinipitoisuuksia on seurattava tarkasti, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eplonterseeni tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Wainzua-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eplonterseenin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Eplonterseenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmät eplonterseenihoidon aikana ilmenneet haittavaikutukset olivat A-vitamiinipitoisuuden pieneneminen (97 %:lla potilaista) ja oksentelu (9 %:lla potilaista).

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuustiedot perustuvat Wainzua-altistukseen 144 potilaalla, joilla oli perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin aiheuttama polyneuropatia (ATTRv-PN). Potilaat satunnaistettiin saamaan eplonterseenia, jota he saivat vähintään yhden annoksen. 130 potilasta sai eplonterseenihoitoa viikkoon 85 asti. Hoidon keskimääräinen kesto oli 541 päivää (vaihteluväli: 57–582 päivää).

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Suositellut termit on esitetty kussakin elinjärjestelmässä ensin esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä ja

sitten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Wainzua-hoidon yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan punoitus	Yleinen
	Injektiokohdan kipu	Yleinen
	Injektiokohdan kutina	Yleinen
Tutkimukset	A-vitamiinipitoisuuden pieneneminen	Hyvin yleinen*

* Perustuu laboratoriokokeisiin, joissa A-vitamiinipitoisuuksien todettiin olevan tutkimuksen aikana viitealueen alarajan alapuolella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Eplonterseenin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle annetaan tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX21

Vaikutusmekanismi

Eplonterseeni on N-asetyyligalaktoamiini (GalNAc) -konjugoitu 2'-O-2-metoksietyylimodifioitu kimeerinen gapmeeri-antisense-oligonukleotidi (antisense oligonucleotide, ASO), jonka sekamuotoisessa runkorakenteessa on fosforotioaatti- ja fosfodiesterisidoksia nukleotidien välissä. GalNAc-konjugaatti mahdollistaa antisense-oligonukleotidin kohdennetun kuljetuksen maksasoluihin. Eplonterseenin selektiivinen sitoutuminen transtyretiiniin (TTR) lähetti-RNA:han (mRNA) maksasoluissa aiheuttaa sekä mutatoituneen että villityypin (normaalin) TTR:n mRNA:n hajoamisen. Tämä estää TTR-proteiinin synteesiä maksassa, minkä seurauksena maksa erittää merkittävästi vähemmän mutatoitunutta ja villityypin TTR-proteiinia verenkiertoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa eplonterseenia saavilla ATTRv-PN-potilailla havaittiin seerumin TTR-pitoisuuksien pienenemistä ensimmäisessä arvioinnissa (viikko 5). TTR-pitoisuudet pienenivät edelleen viikkoon 35 asti. TTR-pitoisuudet pysyivät pieninä koko hoidon ajan (85 viikkoa). Seerumin TTR-pitoisuus oli pienentynyt lähtötilanteesta keskimäärin 82,1 % (keskihajonta 11,7) viikolla 35, 83,0 % (10,4) viikolla 65 ja 81,8 % (13,4) viikolla 85 eplonterseenia saaneilla tutkittavilla. Seerumin TTR-pitoisuuksien havaittiin pienentyneen lähtötilanteesta saman verran riippumatta sukupuolesta,

etnisestä taustasta, iästä, maantieteellisestä alueesta, painosta, kardiomyopatiastatuksesta, aiemmasta hoidosta, Val30Met-mutaatiostatuksesta, taudin vaiheesta ja familiaalisen amyloidikardiomyopatian kliinisestä diagnoosista lähtötilanteesta.

TTR on retinolia sitovan proteiini 4:n kantajaproteiini. Retinolia sitova proteiini 4 on A-vitamiinin (retinolin) pääasiallinen kantaja. Tästä syystä plasman TTR-pitoisuuksien pienenemisen odotetaan johtavan siihen, että plasman retinolipitoisuudet pienenevät viitealueen alarajan alapuolelle.

Kliininen teho ja turvallisuus

Eplonterseenin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (NEURO-TTRransform), johon osallistui yhteensä 168 aikuista ATTRv-PN-potilasta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 6:1 saamaan injektioina ihon alle joko 45 mg eplonterseena neljän viikon välein (N = 144) tai 284 mg inoterseena kerran viikossa (N = 24, vertailuryhmä). Niistä 144 potilaasta, jotka satunnaistettiin saamaan eplonterseena, 140 (97,2 %) jatkoi hoitoa viikkoon 35 asti ja 135 (93,8 %) jatkoi hoitoa viikkoon 65 asti.

Ulkopuolinen lumelääkevertailuryhmä koostui inoterseena koskevan NEURO-TTR-avaintutkimuksen lumelääkekohortin potilaista. NEURO-TTR oli aikuisilla ATTRv-PN-potilailla tehty satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus. Kohortin potilaat saivat lumelääkeinjektion ihon alle kerran viikossa. Tutkimuksissa käytettiin samoja soveltuvuusvaatimuksia.

Eplonterseeniryhmän ja ulkopuolisen lumelääkeryhmän ominaisuudet olivat yleisesti ottaen samanlaiset. Mahdolliset erot keskeisissä lähtötilanteen ominaisuuksissa (Val30Met-mutaatiostatus, taudin vaihe ja aiempi hoito) otettiin huomioon ennalta määritellyssä tilastollisessa analyysissä.

Niillä 144 potilaalla, jotka satunnaistettiin saamaan eplonterseena, iän mediaani oli lähtötilanteessa 51,5 vuotta (vaihteluväli 24–82), ja 30,6 % potilaista oli $\geq$ 65-vuotiaita ja 69,4 % oli miehiä. Tutkittavilla esiintyi kahtakymmentä eri TTR-varianttia: 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 %, mukaan lukien Ala97Ser [15 %]). Lähtötilanteessa 79,9 %:lla potilaista oli vaiheen 1 tauti (liikuntakyky ei ole heikentynyt; lievä sensorinen, motorinen ja autonominen neuropatia alaraajoissa) ja 20,1 %:lla oli vaiheen 2 tauti (liikkumiseen tarvitaan apuvälineitä; keskivaikea alaraajojen, yläraajojen ja vartalon toimintahäiriö). Yhdelläkään potilaista ei ollut vaiheen 3 tautia. Potilaista 69,4 % oli saanut aiemmin joko tafamidiisi- tai diflunisalihoitoa.

Viikon 66 analyysissä rinnakkaisiin ensisijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat seerumin TTR-pitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolla 65 sekä mNIS+7-pistemäärän ja Norfolk QoL-DN -kokonaispistemäärän muutokset lähtötilanteesta viikolla 66. Näiden kaikkien kohdalla eplonterseena verrattiin lumelääkkeeseen.

mNIS+7 on neuropatian objektiivinen arviointimenetelmä, joka koostuu NIS- ja Modified + 7 -pisteiden yhdistelmästä. Tutkimuksessa käytetyssä mNIS+7-arvioinnin versiossa NIS-osiolla mitataan objektiivisesti aivohermotoiminnan, lihasvoiman, heijasteiden ja aistihavaintojen puutteita ja Modified + 7 -osiolla arvioidaan sykevastetta syvään hengittämiseen, kvantitatiivista tuntokynnysmittausta (kosketuspaine ja kuumakipu) ja ääreishermoston elektrofysiologiaa. Tutkimuksessa käytetyn mNIS+7-arvioinnin validoidun version pistemäärän vaihteluväli oli -22,3–346,3 pistettä. Suurempi pistemäärä tarkoitti vaikeampaa tautia.

Norfolk QoL-DN on potilaan ilmoittamiin tietoihin perustuva mittari, jolla arvioidaan subjektiivista neuropatiakokemusta seuraavilla osa-alueilla: fyysinen toimintakyky / paksusäieneuropatia, päivittäiset toiminnot, oireet, ohutsäieneuropatia ja autonominen neuropatia. Tutkimuksessa käytetyn Norfolk QoL-DN -version pistemäärän vaihteluväli oli -4–136 pistettä. Suurempi pistemäärä tarkoitti suurempaa heikentymistä.

Muut toissijaiset päätetapahtumat testattiin muodollisesti hierarkkisesti viikon 66 analyysissä. Niitä olivat Neuropathy Symptom and Change -kyselyn pistemäärän, 36-Item Short Form Health Survey -kyselyn (versio 2) fyysisen osion kokonaispistemäärän, Polyneuropathy Disability (PND) -pistemäärän ja ravitsemustilan (muokattu painoindeksi) muutokset lähtötilanteesta.

NEURO-TTRansform-tutkimuksessa eplonterseeniryhmässä todettiin tilastollisesti merkitsevää paranemista kaikissa päätetapahtumissa sekä viikolla 35 että viikolla 66 (ks. taulukko 2) verrattuna ulkopuoliseen lumelääkeryhmään (kaikissa $p < 0,0001$).

**Taulukko 2: Yhteenveto kliinistä tehoa koskevista tuloksista
NEURO-TTRansform-tutkimuksessa**

Analyysi/ pätetapahtuma	Keskiarvo (keskihajonta)		Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos / prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (estimaatti, keskivirhe) [95 %:n luottamusväli]		Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero eplonterseenin ja lumelääkkeen* välillä [95 %:n luottamusväli]	p-arvo
	Lumelääke*	Eplonterseeni	Lumelääke*	Eplonterseeni		
Turvallisuus- analyysijoukko	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>Seerumin TTR, g/l¹</i>						
Lähtötilanne	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Viikko 35			-14,7 % (2,2) [-18,96, -10,4 4]	-81,3 % (1,8) [-84,83, -77,71]	-66,6 % [-71,61, -61,53]	$p < 0,0001$
Viikko 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-yhteispis temäärä¹</i>						
Lähtötilanne	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Viikko 35			9,9 (1,9) [6,29, 13,56]	1,1 (1,8) [-2,47, 4,77]	-8,8 [-13,21, -4,34]	$p = 0,0001$
Viikko 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 -kokona ispistemäärä¹</i>						
Lähtötilanne	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Viikko 35			8,4 (2,1) [4,30, 12,58]	-2,8 (2,1) [-6,87, 1,19]	-11,3 [-16,26, -6,30]	$p < 0,0001$
Viikko 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]	$p < 0,0001$
Koko analyysijoukko	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Neuropathy Symptom and Change -kyselyn pistemäärä, viikko 66 ²			8,2 [6,24, 10,12]	-0,0 [-1,92, 1,86]	-8,2 [-10,65, -5,76]	$p < 0,0001$

Analyysi/ päätetapahtuma	Keskiarvo (keskihajonta)		Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos / prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta (estimaatti, keskivirhe) [95 %:n luottamusväli]		Pienimmän neliösumman keskiarvojen ero eplonterseenin ja lumelääkkeen* välillä [95 %:n luottamusväli]	p-arvo
	Lumelääke*	Eplonterseeni	Lumelääke*	Eplonterseeni		
36-Item Short Form Health Survey -kyselyn fyysisen osion pistemäärä, viikko 65 ²			-4,46 [-6,139, -2,77 0]	0,85 [-0,711, 2,412]	5,31 [3,195, 7,416]	p < 0,0001
Muokattu painoindeksi, viikko 65 ²			-90,8 [-112,84, -68,69]	-8,1 [-28,55, 12,42]	82,7 [54,64, 110,76]	p < 0,0001

* Ulkopuolinen lumelääkeryhmä toisesta satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta (NEURO-TTR).

¹ Perustuu kovarianssianalyysiin, jossa puuttuvien tietojen suhteen käytettiin vertailuryhmään perustuvaa moni-imputointia, jossa tiedot on korjattu propensiteettipistemäärän painotuksella ja jossa on kiinteät luokkavaikutukset hoidon, ajan, hoidon ja ajan interaktion, taudin vaiheen, Val30M-mutaation, aiemman hoidon, lähtöarvon kiinteiden kovariaattien sekä lähtötilanteen ja ajan interaktion suhteen. Vertailuryhmään perustuvassa imputoinnissa lumelääkeryhmän puuttuvat tiedot ja eplonterseenihoitoryhmän puuttuvat tiedot hoidon ajalta imputoitiin olettaen ne hoitohaaran satunnaisesti puuttuviksi tiedoiksi. Jos eplonterseenihoitoryhmän potilas keskeytti tutkimukseen osallistumisen, puuttuvat tiedot imputoitiin lumelääkeryhmän tietojen perusteella.

² Perustuu toistettujen mittausten sekamalliin, jossa tiedot on korjattu propensiteettipistemäärän painotuksella ja jossa on kiinteät luokkavaikutukset hoidon, ajan, hoidon ja ajan interaktion, taudin vaiheen, Val30M-mutaation, aiemman hoidon, lähtöarvon kiinteiden kovariaattien sekä lähtötilanteen ja ajan interaktion suhteen.

mNIS+7 = modified Neuropathy Impairment Score +7 -pistemäärä; N = ryhmän osallistujamäärä; Norfolk QoL-DN = Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy -kyselylomake; TTR = transtyretiini.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuulunut PND-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 65 oli tilastollisesti merkitsevä eplonterseenin eduksi (p = 0,02). Eplonterseeniryhmässä PND-pistemäärä parani lähtötilanteesta useammalla potilaalla (5,7 %:lla) kuin ulkopuolisessa lumelääkeryhmässä (3,4 %:lla), ja eplonterseeniryhmässä tila paheni lähtötilanteesta harvemmalla potilaalla (12,8 %:lla) kuin ulkopuolisessa lumelääkeryhmässä (22,0 %:lla).

Eplonterseenia saaneilla potilailla tulosten paraneminen suhteessa lumelääkkeeseen oli samaa luokkaa, kun tarkasteltiin seerumin TTR-pitoisuuden pienenemistä, mNIS+7-yhteispistemäärää ja Norfolk QoL-DN -kokonaispistemäärää kaikissa alaryhmissä, jotka perustuivat ikään, sukupuoleen, etniseen taustaan, maantieteelliseen alueeseen, Val30Met-mutaatiostatukseen, kardiomyopatiastatukseen, perinnöllisen amyloidikardiomyopatian kliiniseen diagnoosiin lähtötilanteesta ja taudin vaiheeseen.

TTR-pitoisuuden pienenemä ja havaittu vaikutus mNIS+7-yhteispistemäärään säilyivät ja Norfolk QoL-DN-kokonaispistemäärä pysyi vakaana eplonterseenihoidon päättymiseen asti viikolla 85.

Immunogeenisuus

ATTRv-PN-potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 58 potilaalle (40,3 %) oli kehittynyt hoidon aikana lääkevasta-aineita 84 viikon hoitojakson jälkeen (hoidon keston mediaani 561 päivää [80 viikkoa], vaihteluväli: 57–582 päivää). Eplonterseenille kehittyneet lääkevasta-aineet olivat yleensä pysyviä ja ilmaantuivat myöhään (ilmaantumisaikajankohdan mediaani 223 päivää), ja niiden titteri oli pieni (huipputitterin mediaani 200). Eplonterseenin vasta-aineiden suhteen positiiviseksi todetuilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia eplonterseenin tehoon, turvallisuuteen, farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset eplonterseenin käytöstä transtyretiiniamyloidosisin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Wainzua-valmisteeseen farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin mittaamalla eplonterseenin pitoisuuksia plasmassa, kun terveille tutkittaville annettiin kerta-annoksia ja toistuvia annoksia (4 viikon välein) ja ATTRv-PN-potilaille toistuvia annoksia (4 viikon välein) ihon alle.

Imeytyminen

Ihon alle annettu eplonterseeni imeytyy nopeasti systeemiseen verenkiertoon, jolloin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan populaatioestimaattien perusteella noin 2 tunnissa. Populaatioestimaattien perusteella vakaan tilan huippupitoisuus (C_{max}) oli 0,218 mikrog/ml, minimipitoisuus (C_{trough}) 0,0002 mikrog/ml ja altistus (AUC_t) 1,95 mikrog h/ml, kun ATTRv-PN-potilaille annettiin eplonterseeniä 45 mg 4 viikon välein. Plasmassa ei havaittu eplonterseenin kumuloitumista (C_{max} ja AUC) toistuvan annon jälkeen (4 viikon välein). C_{trough} -pitoisuuksissa havaittiin kumuloitumista, ja vakaa tila saavutettiin noin 17 viikon kuluttua.

Jakautuminen

Eplonterseeni sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (> 98 %). Populaatioestimaattien perusteella näennäinen sentraalinen jakautumistilavuus on 12,9 l ja näennäinen perifeerinen jakautumistilavuus 11 100 l. Ihon alle annetun eplonterseenin odotetaan jakautuvan ensisijaisesti maksaan ja munuaiskuoreen.

Biotransformaatio

Eplonterseeni metaboloituu endo- ja eksonukleaaasien vaikutuksesta lyhyiksi, erikokoisiksi oligonukleotidifragmenteiksi pääasiassa maksassa. Ihmisellä ei havaittu merkittäviä kiertäviä metaboliitteja. Oligonukleotidilääkkeet, mukaan lukien eplonterseeni, eivät metaboloitu CYP-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Eplonterseeni eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, minkä jälkeen lyhyet oligonukleotidimetaboliitit erittyvät munuaisten kautta. Virtsaan erittyneen muuttumattoman antisense-oligonukleotidin keskimääräinen osuus oli alle 1 % annetusta annoksesta 24 tunnin aikana. Populaatioestimaattien perusteella terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 3 viikkoa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ihon alle annetun eplonterseenin C_{max} - ja AUC -arvot suurenevät hieman enemmän kuin suhteessa annokseen 45–120 mg:n kerta-annosten antamisen jälkeen (1–2,7-kertaiset suositusannokseen nähden) terveillä vapaaehtoisilla.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokinetiikan perusteella on epätodennäköistä, että painolla, sukupuolella, etnisellä taustalla tai Val30Met-mutaatiostatuksella olisi kliinisesti merkittävää vaikutusta eplonterseenialtistukseen. Definiitiiviset arvioinnit olivat joissakin tapauksissa rajallisia, koska kovariaatteja oli vähän tutkittavien pienen kokonaismäärän vuoksi.

Iäkkäät

Farmakokinetiikassa ei havaittu yleisesti eroja aikuisten ja iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaiden) potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia eplonterseenin farmakokinetiikkaan ei ole erityisesti arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettinen ja -farmakodynaaminen analyysi ei osoittanut kliinisesti merkittäviä eroja eplonterseenin farmakokinetiikassa tai farmakodynaamikassa lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan suhteen ($\text{eGFR} \geq 45 - < 90 \text{ ml/min}$). Eplonterseenia ei ole tutkittu potilailla, joiden eGFR on $< 45 \text{ ml/min}$, eikä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia eplonterseeniin ei ole erityisesti arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Populaatiofarmakokineettinen ja -farmakodynaaminen analyysi ei osoittanut kliinisesti merkittäviä eroja eplonterseenin farmakokinetiikassa tai farmakodynaamikassa lievän maksan vajaatoiminnan suhteen (kokonaisbilirubiini $\leq 1 \times$ viitealueen yläraja [ULN] ja ASAT $> 1 \times$ ULN tai kokonaisbilirubiini $> 1,0\text{--}1,5 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT). Eplonterseenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1,5\text{--}3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT) tai vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 3\text{--}10 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT), eikä potilailla, joille on aiemmin tehty maksansiirto.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksikologia

Kun apinoille annettiin toistuvasti eplonterseenia annostuksella 24 mg/kg/viikko 13 viikon ajan, plasman TTR-proteiinipitoisuus pieneni 69 %. Kun eplonterseenia annettiin toistuvasti annostuksella $25 \text{ mg/kg/kuukausi}$ 9 kuukauden ajan, pitoisuus pieneni 52 %. Tähän TTR:n ilmentymisen farmakologiseen estoon ei liittynyt toksikologisesti merkityksellisiä löydöksiä.

Kun toistuvia annoksia annettiin ihon alle hiirille enintään 6 kuukauden ajan ja apinoille enintään 9 kuukauden ajan, useimmat havaitut löydökset eivät olleet haitallisia ja liittyivät eplonterseenin soluunottoon eri solutyypeillä ja kumuloitumiseen eri solutyyppeihin useissa elimissä kaikilla tutkituilla eläinlajeilla. Solutyyppejä olivat monosyytit/makrofagit, munuaisten proksimaalisten tubulusten epiteelisolut, maksan Kupfferin solut ja histiosyytti-infiltraatit imusolmukkeissa ja injektiokohdissa.

13 viikkoa kestäneessä toksisuustutkimuksessa yhdellä apinalla havaittiin voimakkaasti pienentynyt trombosyyttimäärä, johon liittyi spontaani verenvuoto, joka ilmeni hematoomana ja petekioina. Tämä havaittiin suurimmalla tutkitulla annoksella (24 mg/kg/viikko). Apinoilla ei tehty samanlaisia löydöksiä NOAEL-annoksella (suurin annos, joka ei aiheuta haittavaikutuksia) 6 mg/kg/viikko , joka vastaa yli 70-kertaista AUC-arvoa ihmisillä suositeltua terapeutista eplonterseeniannosta käytettäessä.

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Eplonterseenilla ei havaittu genotoksisuutta *in vitro* eikä *in vivo*, eikä se ollut karsinogeeninen rasH2-siirtogeenisillä hiirillä.

Lisääntymistoksisuus

Eplonterseeni ei vaikuttanut hiirillä hedelmällisyyteen eikä alkion- ja sikiönkehitykseen, kun annos oli enintään 38-kertainen (ihmisen vastaavasta annoksesta laskettuna) verrattuna ihmisen suositeltuun 45 mg:n kuukausiannokseen. Eplonterseeni ei ole farmakologisesti aktiivinen hiirillä. Näin ollen tässä tutkimuksessa voitiin kerätä tietoa vain eplonterseenin kemiaan liittyvistä vaikutuksista. Hiirillä ei

kuitenkaan havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä alkion- ja sikiönkehitykseen, kun käytettiin hiirelle spesifistä eplonterseenin analogia, johon liittyi TTR:n mRNA:n ilmentymisen estyminen yli 90-prosenttisesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Vedetön dinatriumvetyfosfaatti
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätämistä varten)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Wainzua-valmistetta voidaan säilyttää alkuperäisessä kotelossa muualla kuin jääkaapissa (alle 30 °C:ssa) enintään 6 viikon ajan. Jos valmistetta ei käytetä 6 viikon kuluessa, se on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,8 ml steriiliä injektionestettä (liuosta) yhtä käyttökertaa varten tarkoitetussa esitäytetyssä kynässä, jossa on tyypin I lasista valmistettu ruisku, ruostumattomasta teräksestä valmistettu 12,7 mm pitkä 27 gaugen viistokärkinen neula, jäykkä neulansuojus ja silikonoitu klooributyylilastomeeritulppa.

Pakkauskoko: yksi esitäytetty kynä yhtä käyttökertaa varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1875/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Wainzua 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
eplonterseeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 45 mg eplonterseenia (eplonterseeninatriumina) 0,8 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumkloridi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Avaa tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1875/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Wainzua 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Wainzua 45 mg
injektioneste inj.
eplonterseeni eplontersen
Ihon alle s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

AstraZeneca

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Wainzua 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä eplonterseeni (eplontersen)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Wainzua on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Wainzua-valmistetta
3. Miten Wainzua-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Wainzua-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Wainzua on ja mihin sitä käytetään

Wainzua-valmisteen vaikuttava aine, eplonterseeni, kuuluu antisense-oligonukleotidien lääkeyhmään.

Wainzua-valmistetta käytetään perinnöllisen transtyretiiniamyloidosisin (ATTRv) aiheuttaman laaja-alaisen hermovaurion (polyneuropatian) hoitoon aikuisille.

Perinnöllistä transtyretiiniamyloidosisia sairastavilla transtyretiini-niminen proteiini (TTR) on viallinen ja hajoaa helposti. Tämän seurauksena transtyretiini saostuu ja muodostaa amyloidikertymiä. Amyloidia voi kertyä hermojen ympärille tai sisäpuolelle ja muualle elimistöön, jolloin se estää hermoja ja elimiä toimimasta normaalisti.

Wainzua vaikuttaa vähentämällä maksan tuottaman transtyretiiniproteiinin määrää. Tämän seurauksena veressä on vähemmän amyloidikertymien muodostumiseen tarvittavaa transtyretiiniproteiinia, mikä voi auttaa vähentämään sairauden oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Wainzua-valmistetta

Älä käytä Wainzua-valmistetta

- jos olet allerginen eplonterseenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Tarvitset Wainzua-hoidon aikana A-vitamiinilisää. Wainzua pienentää A-vitamiinin määrää veressä. Lääkäri tarkistaa A-vitamiiniarvosi ennen hoitoa.

- Lääkäri kehottaa sinua **käyttämään suun kautta otettavaa A-vitamiinilisää päivittäin** hoidon aikana.

A-vitamiinin vähäisyyden merkkejä voivat olla näön heikentyminen erityisesti yöaikaan, silmien kuivuus, näön sumentuminen tai hämärtyminen tai silmätulehdus (punoitus, kipu, liiallinen kyynelvuoto tai muu eritevuoto tai roskan tunne silmässä).

- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee näköhäiriöitä** tai muita silmävaivoja Wainzua-valmisteen käytön aikana. Tarvittaessa lääkäri antaa sinulle lähetteen silmälääkärille silmätutkimusta varten.

Varmista ennen Wainzua-hoidon aloittamista, **ettet ole raskaana**. Sekä liian suuret että liian pienet A-vitamiiniarvot voivat haitata sikiön kehitystä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, **on käytettävä tehokasta ehkäisyä** Wainzua-hoidon aikana (ks. jäljempänä tässä pakkausselosteessa oleva kohta Raskaus ja imetys).

- A-vitamiiniarvo saattaa pysyä pienenä yli 15 viikon ajan viimeisen Wainzua-annoksen jälkeen.
- **Kerro lääkärille, jos suunnittelet raskautta.** Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan Wainzua-valmisteen ja A-vitamiinilisän käytön. Lääkäri varmistaa myös, että A-vitamiiniarvosi on palautunut normaaliksi ennen kuin yrität tulla raskaaksi.
- **Kerro lääkärille, jos tulet vahingossa raskaaksi hoidon aikana.** Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan Wainzua-valmisteen käytön. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan A-vitamiinilisän käytön ensimmäisten 3 raskauskuukauden ajaksi. Lääkäri saattaa kehottaa sinua aloittamaan A-vitamiinilisän käytön uudelleen viimeisten 6 raskauskuukauden ajaksi, jos A-vitamiiniarvosi ei ole vielä palautunut normaaliksi, koska A-vitamiinin puutoksen riski on suurentunut viimeisten 3 raskauskuukauden aikana.

Lapset ja nuoret

Wainzua-valmistetta ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Wainzua

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Wainzua pienentää veren A-vitamiinipitoisuutta, ja A-vitamiini on tärkeä syntymättömän lapsen normaalin kehityksen kannalta (ks. edellä tässä pakkausselosteessa oleva kohta Varoitukset ja varotoimet).

- Sinun **on käytettävä tehokasta ehkäisyä** Wainzua-hoidon aikana, jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi.
- Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä.
- Varmista ennen Wainzua-hoidon aloittamista, ettet ole raskaana.
- **Kerro lääkärille, jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi hoidon aikana.** Lääkäri kehottaa sinua lopettamaan Wainzua-valmisteen käytön.

Raskaus

Älä käytä Wainzua-valmistetta, jos olet raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, voiko Wainzua-valmisteen vaikuttava aine erittyä rintamaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos imetät tai suunnittelet imettäväsi. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Wainzua-valmisteen käytön.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että Wainzua vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Lääkäri kertoo sinulle, vaikuttaako sairautesi kykyysi ajaa ajoneuvoa ja käyttää koneita turvallisesti.

Wainzua sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per 0,8 ml:n annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Wainzua-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on 45 mg pistoksena kerran kuukaudessa.

Wainzua annetaan pistoksena ihon alle. Pistos voidaan antaa vatsan tai yläreiden alueelle. Jos pistoksen antaa sinua hoitava henkilö tai terveydenhuollon ammattilainen, Wainzua voidaan antaa myös olkavarren takaosaan. Älä pistä lääkettä ihoalueelle, jossa on mustelma tai joka on aristava, punoittava, kovettunut, arpeutunut tai vaurioitunut. Navan ympäristöä on vältettävä.

Sinä ja lääkäri tai sairaanhoitaja päätätte, pistätkö Wainzua-valmisteen itse vai antaako sinua hoitava henkilö tai terveydenhuollon ammattilainen pistoksen sinulle. Sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle neuvotaan, miten lääke valmistellaan ja pistetään oikein. Lue käyttöohjeet (erillinen opas) huolellisesti ennen esitetytyn kynän käyttöä.

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan sinun pitää käyttää Wainzua-valmistetta. Älä lopeta hoitoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos käytät enemmän Wainzua-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos pistät lääkettä liikaa, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalan ensiapuun. Tee näin, vaikka sinulla ei olisikaan oireita. Ota lääkekotelo tai kynä mukaasi.

Jos unohdat käyttää Wainzua-valmistetta

Jos Wainzua-annos jää väliin, ota seuraava annos mahdollisimman pian ja jatka siitä alkaen pistosten ottamista kerran kuukaudessa. Älä ota kaksinkertaista annosta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- pieni A-vitamiiniarvo (todetaan verikokeella).

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- oksentelu
- punoitus, kutina ja kipu pistoskohdassa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Wainzua-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä esitetytyn kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Wainzua-valmistetta voidaan tarvittaessa säilyttää muualla kuin jääkaapissa alle 30 °C:n lämpötilassa alkuperäisessä kotelossa **enintään 6 viikon ajan**. Jos valmistetta ei säilytetä jääkaapissa eikä käytetä 6 viikon kuluessa, se on hävitettävä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Wainzua sisältää

Vaikuttava aine on eplonterseeni. Yksi esitetytyn kynä sisältää 45 mg eplonterseenia (eplonterseeninatriumina) 0,8 ml:ssa liuosta.

Muut aineet ovat natriumdivetyfosfaattidihydraatti, vedetön dinatriumvetyfosfaatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Kloorivetyhappoa ja natriumhydroksidia voidaan käyttää pH:n säätämiseen (ks. kohta 2, Wainzua sisältää natriumia).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Wainzua on injektioneste, liuos (injectioneste), joka on kirkasta ja väritöntä tai keltaista.

Wainzua on saatavilla pakkauksessa, jossa on 1 esitetytyn kynä yhtä käyttökertaa varten.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 (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 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 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

KÄYTTÖOHJEET

Wainzua 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (eplonterseeni)

Näissä käyttöohjeissa kerrotaan, miten Wainzua 45 mg injektioneste, liuos pistetään esitäytetyllä kynällä.

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin käytät esitäytettyä kynää ensimmäistä kertaa ja aina kun saat uuden kynän, sillä ohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Nämä tiedot eivät korvaa keskustelua terveydenhuollon ammattilaisen kanssa sairaudestasi ja hoidostasi.

Terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle, miten esitäytettyä kynää käytetään oikealla tavalla. Jos sinulla tai sinua hoitavalla henkilöllä on kysyttävää, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.

Tärkeää tietoa ennen kynän käyttöä

- Säilytä Wainzua-kynä jääkaapissa (2–8 °C) alkuperäisessä kotelossa, kunnes olet valmis käyttämään kynän. Tarvittaessa avaamatonta koteloä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) enintään 6 viikon ajan.
- Pidä kynä kotelossa, kunnes olet valmis käyttämään kynän.
- Yksi kynä sisältää yhden annoksen. Kynää voidaan käyttää vain kerran.
- Annoksen saa antaa vain pistoksena ihon alle.

Älä käytä kynää, jos

- se on jäänyt
- se on pudotettu tai vahingoittunut tai näyttää siltä, että sitä on peukaloitu
- viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on mennyt.

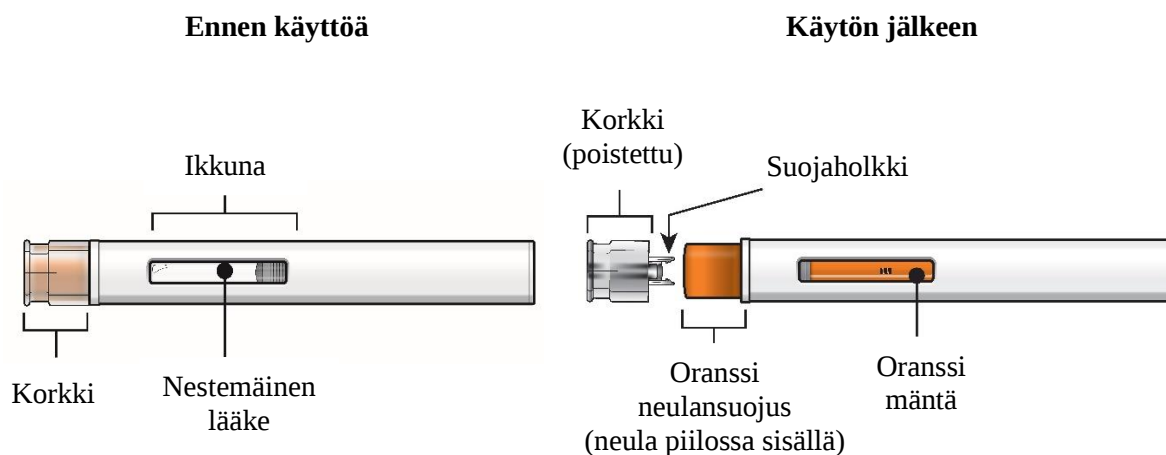
Älä anna kenenkään muun käyttää kynääsi.

- Säilytä kynä ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Esitäytetty kynä

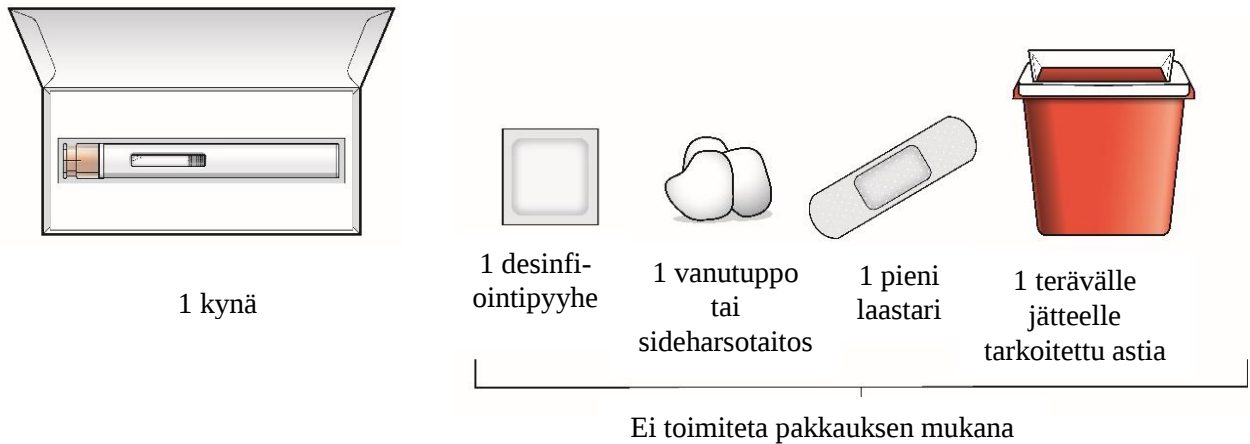
Älä poista korkkia ennen kuin juuri ennen lääkkeen pistämistä.

Älä koske oranssiin neulansuojukseen.



Valmistautuminen lääkkeen pistämiseen

Vaihe 1 – Kerää tarvikkeet pistosta varten



Vaihe 2 – Ota pakkaus jääkaapista ja odota 30 minuuttia

Pidä esitäytettyä kynää kotelossaan huoneenlämmössä (20–25 °C) 30 minuuttia ennen pistämistä.

- Älä lämmitä kynää millään muulla tavalla. Älä esimerkiksi lämmitä kynää mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai muiden lämmönlähteiden lähellä.
- Älä pidä kynää valossa tai suorassa auringonvalossa.



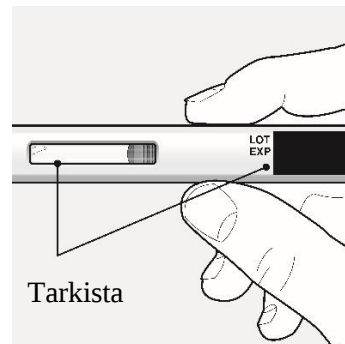
Vaihe 3 – Poista esitäytetty kynä kotelosta ja tarkista

Tarkista, ettei esitäytetty kynä ole vahingoittunut.

Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP).

Tarkista neste ikkunasta.

- Nesteessä saattaa näkyä pieniä ilmakuplia. Tämä on normaalia.
- Nesteen pitää olla kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.
- Älä käytä kynää, jos neste on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia.



Pistäminen esitetyllä kynällä

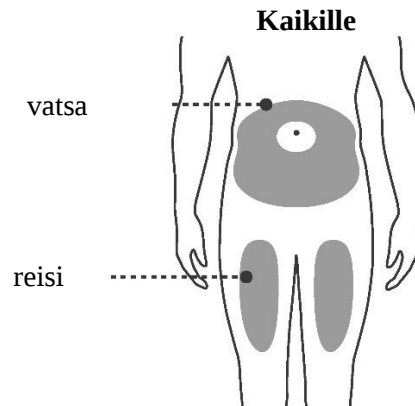
Vaihe 4 – Valitse pistoskohta

Voit itse pistää tai sinua hoitava henkilö voi pistää lääkkeen reiden etuosaan tai alavatsan alueelle.

Sinua hoitava henkilö tai terveydenhuollon ammattilainen voi antaa sinulle pistoksen myös olkavarren takaosaan.

Älä yritä itse pistää olkavarteen.

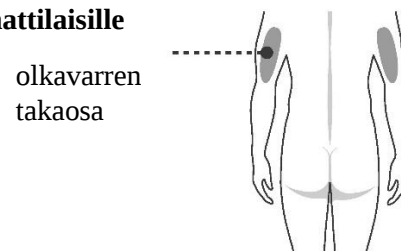
Pistä lääke aina eri kohtaan, vähintään 3 cm:n etäisyydelle edellisestä pistoskohdasta.



Älä pistä lääkettä

- alle 5 cm:n etäisyydelle navasta
- ihoalueelle, jossa on mustelma tai joka on punoittava, kuumottava, aristaava, hilseilevä tai kovettunut.
- ihoalueelle, jossa on arpi, vaurio, värimuutos tai tatuointi
- vaatteiden läpi.

Vain sinua hoitaville henkilöille tai terveydenhuollon ammattilaisille

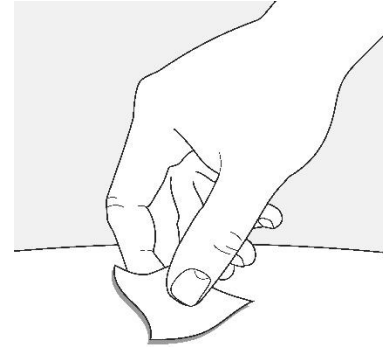


Vaihe 5 – Pese kädet ja puhdista pistoskohta

Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.

Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä tai vedellä ja saippualla. Anna kuivua.

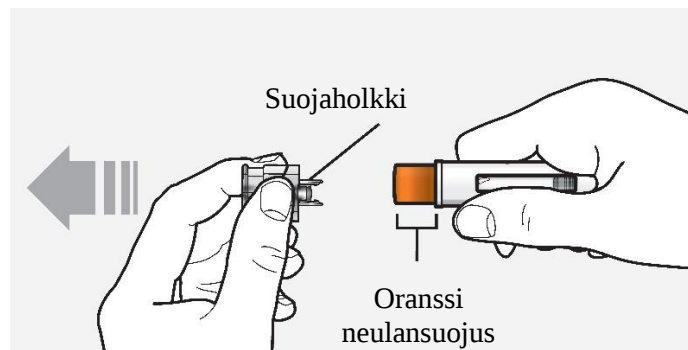
Älä koske puhdistettuun alueeseen ennen pistoksen antamista.



Vaihe 6 – Poista korkki

Pidä toisella kädellä kiinni kynän rungosta ja poista toisella kädellä varovasti kirkas korkki vetämällä sitä suoraan kynästä poispäin. Oranssi neulansuojus on nyt näkyvässä, ja neula on piilossa sen alla.

- Hävitä kirkas korkki.
- **Älä** koske neulaan äläkä paina oranssia neulansuojusta sormellasi.



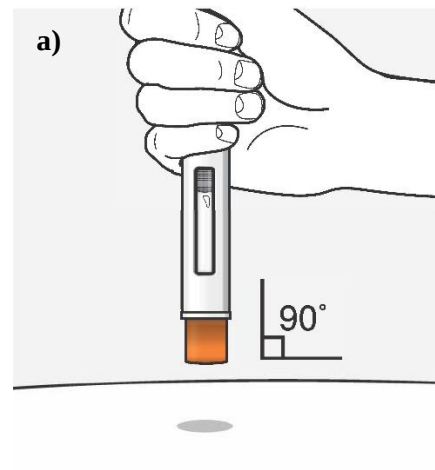
- **Älä** laita esitetytyn kynän korkkia takaisin paikalleen. Tällöin lääke voi tulla kynästä liian aikaisin tai kynä voi vahingoittua.

Vaihe 7 – Pistä lääke

Pistä lääke esitetyillä kynällä kuvissa **a**, **b**, **c** ja **d** esitettyjen vaiheiden mukaisesti.

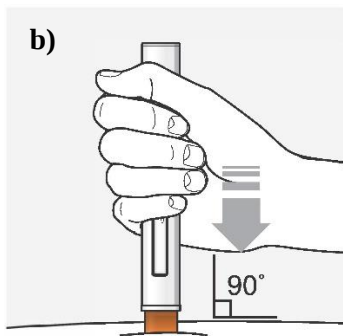
Kun pistät lääkkeen, paina kynää ja pidä sitä painettuna 10 sekuntia, kunnes oranssi mäntä täyttää ikkunan. Saatat kuulla ensimmäisen naksahduksen pistoksen antamisen alussa ja toisen naksahduksen sen lopussa. Tämä on normaalia.

Älä liikuta kynää äläkä muuta kynän asentoa sen jälkeen, kun olet aloittanut lääkkeen pistämisen.



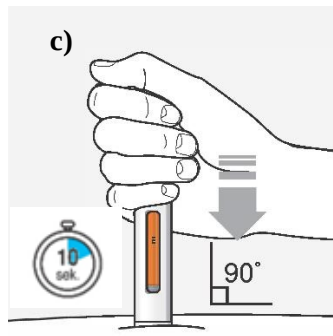
Aseta esitetytty kynä iholle.

- Aseta oranssi neulansuojus tiiviisti ihoa vasten (90 asteen kulmassa).
- Varmista, että näet ikkunan.



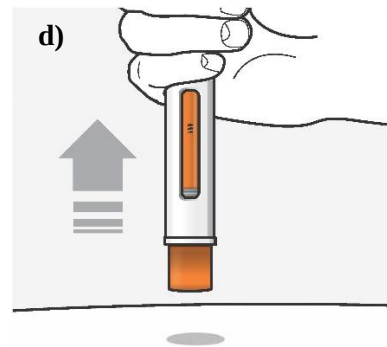
Paina kynää lujasti alaspäin ja pidä se painettuna ihoa vasten.

- Saatat kuulla **ensimmäisen naksahduksen** heti. Tämä tarkoittaa, että pistoksen antaminen on alkanut.
- Ikkunasta näkyy, että oranssi mäntä liikkuu alaspäin.



Pidä kynää tiiviisti paikallaan noin 10 sekuntia.

- Oranssi mäntä täyttää ikkunan.
- Saatat kuulla **toisen naksahduksen** pistoksen antamisen lopussa.



Kun olet pistänyt lääkkeen, nosta kynä suoraan ylös.

- Oranssi neulansuojus liukuu alas ja lukittuu paikoilleen neulan päälle.

Vaihe 8 – Tarkista ikkuna

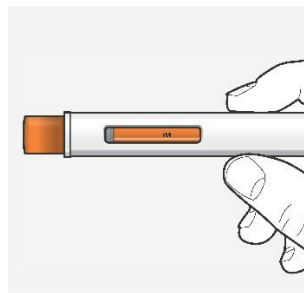
Tarkista ikkunasta, että kaikki lääke on pistetty.

Jos oranssi männänvarsi ei täytä ikkunaa, et välttämättä ole saanut koko annosta.

Jos näin käy tai jos sinulla on muita huolenaiheita, ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen.



Ennen pistämistä

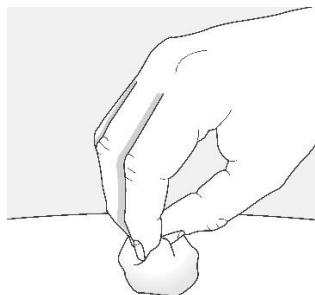


Pistämisen jälkeen

Vaihe 9 – Tarkasta pistoskohta

Pistoskohdassa voi näkyä hiukan verta tai nestettä. Tämä on normaalia.

Paina kohtaa tarvittaessa vanutupolla tai sideharsotaitoksella ja pane kohtaan pieni laastari.



Vaihe 10 – Hävitä käytetty esitäytetty kynä

Pane käytetty kynä **terävälle jätteelle** tarkoitettuun astiaan heti käytön jälkeen.

Älä hävitä käytettyä kynää talousjätteen mukana.



Hävittämisohjeet

Hävitä täysinäinen astia terveydenhuollon ammattilaiselta tai apteekista saamiesi ohjeiden mukaan.

Älä toimita käytettyä terävälle jätteelle tarkoitettua astiaa kierrätykseen.