

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Wainzua 45 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 45 mg d'éplontersen (sous forme d'éplontersen sodique) dans 0,8 ml de solution.

Chaque ml contient 56 mg d'éplontersen (sous forme d'éplontersen sodique).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7,4 et osmolalité comprise entre 250 et 330 mOsm/kg).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Wainzua est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine.

Posologie

La dose recommandée d'éplontersen est de 45 mg une fois par mois.

Une supplémentation en vitamine A à une dose d'environ 2 500 UI à 3 000 UI par jour au maximum est recommandée chez les patients traités par Wainzua (voir rubrique 4.4).

Le traitement doit être instauré dès que possible après l'apparition des symptômes (voir rubrique 5.1).

La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie évolue en polyneuropathie de stade 3 doit être prise à la discrétion du médecin, après évaluation globale des bénéfices et des risques.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de Wainzua, la dose suivante doit être administrée dès que possible.

L'administration doit être reprise à intervalles mensuels à compter de la date de la dernière dose ; une double dose ne doit pas être administrée.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 45 à < 90 ml/min/1,73 m²).

L'éplontersen n'a pas été étudié chez des patients présentant un DFGe < 45 ml/min/1,73 m² ou atteints de maladie rénale au stade terminal (voir rubrique 5.2) et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le potentiel risque encouru.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère. L'éplontersen n'a pas été étudié chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère et ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le potentiel risque encouru (voir rubrique 5.2).

Patients subissant une greffe de foie

La sécurité et l'efficacité de Wainzua n'ont pas été évaluées chez les patients subissant une greffe de foie. Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Wainzua chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Wainzua doit être administré par voie sous-cutanée. Wainzua est un stylo prérempli exclusivement à usage unique.

L'administration de la première injection par le patient ou l'aidant doit être effectuée sous la direction d'un professionnel de santé qualifié. Les patients et/ou les aidants doivent être formés à l'administration sous-cutanée de Wainzua.

Le stylo prérempli doit être sorti du réfrigérateur au moins 30 minutes avant utilisation pour qu'il atteigne la température ambiante avant l'injection. D'autres méthodes de réchauffement ne doivent pas être utilisées.

Inspecter visuellement la solution avant utilisation. La solution doit être incolore à jaune. Ne pas utiliser si la solution est trouble, ou si des particules ou une coloration anormale sont observées avant l'administration.

En cas d'auto-administration, Wainzua doit être injecté dans l'abdomen ou le haut de la cuisse. Si l'injection est administrée par un aidant, la partie postérieure du haut du bras peut également être utilisée.

Wainzua ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est contusionnée, sensible, rouge ou indurée, dans des cicatrices ou une peau lésée ; la zone autour du nombril doit être évitée.

Des instructions complètes pour l'administration à l'aide du stylo prérempli sont fournies dans les « Instructions d'utilisation ».

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Carence en vitamine A

Compte tenu de son mécanisme d'action, il est attendu que Wainzua entraîne une diminution du taux sérique de vitamine A (rétinol) en dessous des valeurs normales (voir rubrique 5.1). Les taux sériques de vitamine A en dessous de la limite inférieure de la normale doivent être corrigés et tout symptôme ou signe oculaire lié à une carence en vitamine A doit être évalué avant l'instauration du traitement par Wainzua.

Les patients recevant Wainzua doivent prendre une supplémentation orale d'environ 2 500 UI (femme) à 3 000 UI (homme) de vitamine A par jour au maximum, afin de réduire le risque potentiel de symptômes oculaires dus à une carence en vitamine A. Il est recommandé d'adresser les patients à un ophtalmologue s'ils développent des symptômes oculaires compatibles avec une carence en vitamine A, notamment une baisse de la vision nocturne ou une cécité nocturne, une sécheresse oculaire persistante, une inflammation de l'œil, une inflammation ou une ulcération de la cornée, un épaississement de la cornée ou une perforation de la cornée.

Pendant les deux premiers mois de grossesse, un taux trop élevé ou trop faible de vitamine A peut entraîner un risque accru de malformations fœtales. Par conséquent, une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace (voir rubrique 4.6). Si une femme planifie une grossesse, le traitement par Wainzua et la supplémentation en vitamine A doivent être arrêtés et le taux sérique de vitamine A doit être surveillé ; il doit s'être normalisé avant que la patiente tente de concevoir.

En cas de grossesse non planifiée, Wainzua doit être arrêté. Du fait de la longue demi-vie de l'éplontersen (voir rubrique 5.2), une carence en vitamine A peut apparaître même après l'arrêt du traitement. Aucune recommandation ne peut être faite quant à la poursuite ou à l'arrêt de la supplémentation en vitamine A pendant le premier trimestre d'une grossesse non planifiée. Si la supplémentation en vitamine A est poursuivie, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 3 000 UI par jour, en raison de l'absence de données étayant l'utilisation de doses plus élevées. Par la suite, la supplémentation en vitamine A à la dose de 2 500 UI à 3 000 UI par jour doit être reprise pendant le deuxième et le troisième trimestres si le taux sérique de vitamine A ne s'est pas encore normalisé, en raison du risque accru de carence en vitamine A pendant le troisième trimestre.

On ne sait pas si la supplémentation en vitamine A pendant la grossesse sera suffisante pour prévenir une carence en vitamine A si la patiente enceinte continue à recevoir Wainzua. Cependant, il est peu probable qu'une supplémentation en vitamine A supérieure à 3 000 UI par jour pendant la grossesse corrige la rétinolémie en raison du mécanisme d'action de l'éplontersen et elle peut avoir des effets nocifs pour la mère et le fœtus.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,8 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les études *in vitro* indiquent que l'éplontersen n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs, qu'il n'interagit pas avec les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques et qu'il n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Wainzua entraînera une diminution du taux plasmatique de vitamine A, qui est essentielle au développement normal du fœtus. On ne sait pas si une supplémentation en vitamine A sera suffisante pour réduire le risque pour le fœtus (voir rubrique 4.4). Pour cette raison, une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par Wainzua et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Si une femme envisage une grossesse, il convient d'interrompre Wainzua et la supplémentation en vitamine A, et de surveiller les taux sériques de vitamine A pour s'assurer qu'ils soient revenus à la normale avant toute tentative de conception (voir rubrique 4.4). Les taux sériques de vitamine A peuvent rester réduits pendant plus de 15 semaines après la dernière dose du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'éplontersen chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison du risque possible de tératogénicité dû à des taux de vitamine A non équilibrés, Wainzua ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. En cas de grossesse, une surveillance étroite du fœtus et du statut de la vitamine A doit être réalisée, en particulier pendant le premier trimestre (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si l'éplontersen ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Wainzua en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport à celui du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'éplontersen sur la fertilité humaine. Aucun impact sur la fertilité mâle ou femelle n'a été détecté dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

L'éplontersen n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement par l'éplontersen étaient un taux de vitamine A diminué (97 % des patients) et des vomissements (9 % des patients).

Liste tabulée des effets indésirables

Les données de sécurité reflètent l'exposition à Wainzua chez 144 patients atteints d'une polyneuropathie causée par l'hATTR (hATTR-PN) randomisés dans le groupe éplontersen et ayant reçu au moins une dose d'éplontersen. 130 patients ont été traités par l'éplontersen jusqu'à la semaine 85. La durée moyenne du traitement était de 541 jours (intervalle : 57 à 582 jours).

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) du dictionnaire MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés pour Wainzua

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site d'injection	Fréquent
	Douleur au site d'injection	Fréquent
	Prurit au site d'injection	Fréquent
Investigations	Vitamine A diminuée	Très fréquent*

* Résultats d'analyses biologiques mettant en évidence un taux de vitamine A en dessous de la limite inférieure de la normale pendant l'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage à l'éplontersen. En cas de surdosage, des soins médicaux de soutien doivent être dispensés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX21.

Mécanisme d'action

L'éplontersen est un oligonucléotide antisens (ASO) chimérique « gapmer » modifié par le 2'-O-2-méthoxyéthyle et conjugué à la N-acétylgalactosamine (GalNAc), dont la structure mixte est composée de liaisons internucléotidiques phosphorothioate et phosphodiester. La conjugaison au GalNAc permet la libération ciblée de l'ASO aux hépatocytes. La liaison sélective de l'éplontersen à l'ARN messager (ARNm) de la transthyrétine (TTR) dans les hépatocytes provoque la dégradation de l'ARNm de la TTR mutée et sauvage (normale). Ceci empêche la synthèse de la protéine TTR dans le foie et réduit de manière significative le taux de TTR mutée et sauvage qui sont sécrétées par le foie dans la circulation sanguine.

Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude clinique menée chez des patients atteints d'hATTR-PN traités par éplontersen, une diminution des concentrations sériques de TTR a été observée lors de la première évaluation (semaine 5) et cette diminution s'est poursuivie jusqu'à la semaine 35. Une réduction continue de la concentration en TTR a été observée pendant toute la durée du traitement (85 semaines). Le pourcentage moyen (ET) de réduction du taux sérique de TTR par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion était de 82,1 % (11,7) à la semaine 35, de 83,0 % (10,4) à la semaine 65 et de 81,8 % (13,4) à la semaine 85 lors du traitement par l'éplontersen. Une réduction similaire des concentrations sériques de TTR par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion a été observée indépendamment du sexe, de l'origine ethnique, de l'âge, de la région, du poids corporel, de la présence d'une cardiomyopathie, du traitement antérieur, de la présence de la mutation Val30Met, du stade de la maladie et du diagnostic clinique de cardiomyopathie amyloïde familiale à l'inclusion.

La TTR est une protéine qui participe au transport de la protéine 4 de liaison au rétinol, qui est le principal transporteur de la vitamine A (rétinol). Par conséquent, la réduction du taux plasmatique de TTR devrait entraîner une réduction des taux plasmatiques de rétinol sous la limite inférieure de la normale.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de l'éplontersen ont été évaluées dans un essai randomisé, multicentrique, en ouvert (NEURO-TTRansform) qui a inclus un total de 168 patients adultes atteints d'hATTR-PN. Les patients ont été randomisés selon un ratio 6 :1 pour recevoir une injection par voie sous-cutanée d'éplontersen 45 mg toutes les 4 semaines (N = 144) ou d'inotersen 284 mg une fois par semaine (N = 24) comme groupe de référence. Sur les 144 patients randomisés dans le groupe éplontersen, 140 (97,2 %) ont terminé le traitement au cours de la semaine 35, et 135 (93,8 %) au cours de la semaine 65.

Un contrôle placebo externe consistait en une cohorte externe de patients sous placebo provenant de l'étude pivot d'inotersen (NEURO-TTR) : essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, multicentrique, mené chez des patients adultes atteints d'hATTR-PN. Cette cohorte recevait des injections par voie sous-cutanée de placebo une fois par semaine. Les deux études ont utilisé des critères d'éligibilité identiques.

Les caractéristiques des groupes éplontersen et placebo externe étaient généralement similaires et les déséquilibres potentiels dans les principales caractéristiques à l'inclusion (présence de la mutation Val30Met, stade de la maladie et traitement antérieur) ont été pris en compte dans l'analyse statistique prédéfinie.

Parmi les 144 patients randomisés pour recevoir l'éplontersen, l'âge médian des patients à l'inclusion était de 51,5 ans (intervalle : 24 à 82 ans), 30,6 % étaient âgés de ≥ 65 ans et 69,4 % étaient des hommes. Vingt (20) variants de TTR différents étaient représentés : 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 %) et autres (24,3 %, comprend Ala97Ser (15 %)). À l'inclusion, 79,9 % des patients présentaient une maladie de stade 1 (capacité ambulatoire non altérée ; neuropathie sensitive, motrice et autonome légère au niveau des membres inférieurs), 20,1 % présentaient une maladie de stade 2 (aide à la marche nécessaire ; altération modérée des membres inférieurs, des membres supérieurs et du tronc) et aucun patient n'était atteint d'une maladie de stade 3. 69,4 % des patients avaient déjà reçu un traitement par tafamidis ou diflunisal.

Dans l'analyse à la semaine 66, les co-critères d'évaluation principaux comprenaient la variation en pourcentage de la concentration sérique de TTR à la semaine 65 par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion, la variation du score mNIS+7 par rapport à l'inclusion et la variation du score total Norfolk QoL-DN à la semaine 66 par rapport à l'inclusion, tous ces critères étant définis lorsque l'éplontersen était comparé au placebo.

Le mNIS+7 constitue une évaluation objective de la neuropathie et comprend les scores de la composante NIS et de la composante modifiée +7. Dans la version du mNIS+7 utilisée lors de l'essai, le NIS mesure objectivement les déficits de la fonction des nerfs crâniens, de la force musculaire, des réflexes et des sensations, et la composante modifiée +7 évalue la réponse de la fréquence cardiaque à la respiration profonde et comprend des tests sensoriels quantitatifs (pression tactile et sensibilité à la chaleur) et des examens électrophysiologiques des nerfs périphériques. La version validée du score mNIS+7 utilisée dans l'essai était comprise entre -22,3 et 346,3 points, les scores plus élevés reflétant une maladie plus grave.

L'échelle Norfolk QoL-DN est une évaluation effectuée par les patients de l'expérience subjective de la neuropathie dans les domaines suivants : les capacités physiques/la neuropathie des grosses fibres, les activités de la vie quotidienne, les symptômes, la neuropathie des petites fibres et la dysautonomie. La version du Norfolk QoL-DN utilisée dans l'essai allait de -4 à 136 points, les scores les plus élevés représentant une déficience plus importante.

D'autres critères d'évaluation secondaires ont été formellement testés de manière hiérarchique lors de l'analyse à la semaine 66 et comprenaient le changement par rapport à l'inclusion des symptômes de neuropathie et du score, de la composante physique du questionnaire SF-36 (version 2), du score de handicap lié à la polyneuropathie et de l'état nutritionnel (indice de masse corporelle modifié).

Le traitement par l'éplontersen dans l'étude NEURO-TTTransform a démontré des améliorations statistiquement significatives de tous les critères d'évaluation à la fois à la semaine 35 et à la semaine 66 (voir Tableau 2) par rapport au groupe placebo externe (tous les $p < 0,0001$).

Tableau 2 : Résumé des résultats d'efficacité clinique de l'étude NEURO-TTTransform

Analyse/ Critère d'évaluation	Moyenne (DS)		Variation de la MMC/Variation en pourcentage par rapport à l'inclusion (ES estimée) [IC à 95 %]		Différence de la MMC Éplontersen - Placebo* [IC à 95 %]	Valeur p
	Placebo*	Éplontersen	Placebo*	Éplontersen		
Ensemble d'analyse de sécurité	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>TTR sérique, g/L¹</i>						
Inclusion	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Semaine 35			-14,7 % (2,2) [-18,96 ; -10,44]	-81,3 % (1,8) [-84,83 ; -77,71]	-66,6 % [-71,61 ; -61,53]	p < 0,0001
Semaine 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>Score composite mNIS+7¹</i>						
Inclusion	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Semaine 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
Semaine 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>Score total Norfolk QOL-DN¹</i>						
Inclusion	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Semaine 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
Semaine 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
Ensemble d'analyse complet	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Symptômes de neuropathie et changement du score, semaine 66 ²			8,2 [6,24 ; 10,12]	-0,0 [-1,92 ; 1,86]	-8,2 [-10,65 ; -5,76]	p < 0,0001
Score de la composante physique du questionnaire SF-36, semaine 65 ²			-4,46 [-6,139 ; -2,770]	0,85 [-0,711 ; 2,412]	5,31 [3,195 ; 7,416]	p < 0,0001
Indice de masse corporelle modifié, semaine 65 ²			-90,8 [-112,84 ; -68,69]	-8,1 [-28,55 ; 12,42]	82,7 [54,64 ; 110,76]	p < 0,0001

* Groupe placebo externe provenant d'un autre essai contrôlé randomisé (NEURO-TTR).

¹ Sur la base du modèle ANCOVA avec une approche d'imputation multiple ajustée sur la référence pour les données manquantes, ajustée en fonction du score de propension, avec des effets catégoriques fixes pour le traitement, le temps, l'interaction traitement-temps, le stade de la maladie, la mutation Val30M, le traitement antérieur, les covariables fixes pour la valeur à l'inclusion et l'interaction inclusion-temps.

Dans l'approche de l'imputation basée sur la référence, les données manquantes dans le groupe placebo et les données manquantes dans le groupe traité par l'éplontersen pendant le traitement sont imputées comme données manquantes aléatoirement dans le bras de traitement. Pour un patient du groupe traité par l'éplontersen qui a arrêté le traitement, les données manquantes ont été imputées sur la base du groupe placebo.

² Sur la base d'un modèle MMRM ajusté en fonction du score de propension avec des effets catégoriques fixes pour le traitement, le temps, l'interaction traitement-temps, le stade de la maladie, la mutation Val30M, le traitement précédent, des covariables fixes pour la valeur d'inclusion et l'interaction inclusion-temps.

ANCOVA = analyse de covariance ; IC = intervalle de confiance ; MMC = moyenne des moindres carrés ; MMRM = modèle à effets mixtes avec mesures répétées ; mNIS+7 = score d'atteinte neurologique modifié +7 ; N = nombre de participants

dans le groupe ; Norfolk QdV-ND = questionnaire de Norfolk sur la qualité de vie dans la neuropathie diabétique ; DS = Déviation standard ; ES = erreur standard ; TTR = transthyrétine.

Le critère secondaire d'évaluation, la variation du score PND entre l'inclusion et la semaine 65 était statistiquement significative en faveur de l'éplontersen ($p = 0,02$). Un plus grand nombre de patients ont présenté une amélioration par rapport à l'inclusion du score PND dans le groupe éplontersen par comparaison avec le groupe placebo externe (5,7 % vs 3,4 %) et un plus faible nombre de patients ont présenté une aggravation par rapport à l'inclusion dans le groupe éplontersen par comparaison avec le groupe placebo externe (12,8 % vs 22,0 %).

Les patients recevant l'éplontersen ont présenté des améliorations similaires par rapport au placebo en ce qui concerne la réduction de la concentration sérique de TTR, du score composé mNIS+7 et du score total Norfolk QoL-DN dans tous les sous-groupes, incluant l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région, la présence de la mutation Val30Met, la présence de cardiomyopathie, le diagnostic clinique de cardiomyopathie amyloïde familiale à l'inclusion et le stade de la maladie.

Jusqu'à la fin du traitement par l'éplontersen à la semaine 85, la réduction de la concentration de TTR et l'effet observé sur le score composé mNIS+7 étaient maintenus, et le score total moyen Norfolk QoL-DN est resté stable.

Immunogénicité

Lors de l'étude clinique menée auprès de patients atteints d'hATTR-PN, après une période de traitement de 84 semaines (durée médiane de traitement de 561 jours (80 semaines), intervalle : 57 à 582 jours), 58 patients (40,3 %) ont produit des anticorps anti-médicament (ADA) en cours de traitement. Les ADA dirigés contre l'éplontersen avaient tendance à être persistants, avec une apparition tardive (apparition médiane à 223 jours) et un faible taux (pic médian de 200). Chez les patients testés positifs aux anticorps anti-éplontersen, aucune incidence d'importance clinique n'a été observée sur l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de l'éplontersen.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'éplontersen dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'amylose à transthyrétine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de Wainzua ont été évaluées en mesurant les concentrations plasmatiques d'éplontersen après administration par voie sous-cutanée de doses uniques et multiples (une fois toutes les 4 semaines) chez des sujets sains et de doses multiples (une fois toutes les 4 semaines) chez des patients atteints d'hATTR-PN.

Absorption

Après une administration par voie sous-cutanée, l'éplontersen est rapidement absorbé dans la circulation systémique, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale est d'environ 2 heures, d'après les estimations de population. Les estimations de population des concentrations maximales (C_{max}), des concentrations minimales (C_{min}) et de l'aire sous la courbe (ASC_t) à l'état d'équilibre étaient de 0,218 µg/ml, 0,0002 µg h/ml et 1,95 µg h/ml, respectivement, après l'administration de 45 mg une fois toutes les 4 semaines chez les patients atteints d'hATTR-PN. Aucune accumulation de la C_{max} et de l'ASC de l'éplontersen n'a été observée dans le plasma après administration répétée (une fois toutes les 4 semaines). Une accumulation a été observée dans les valeurs de C_{min} et l'état d'équilibre a été atteint après environ 17 semaines.

Distribution

L'éplontersen se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (> 98 %). Le volume central de distribution apparent de la population est estimé à 12,9 L et le volume périphérique apparent de distribution à 11 100 L. Après administration par voie sous-cutanée, l'éplontersen devrait être distribué principalement dans le foie et le cortex rénal.

Biotransformation

L'éplontersen est métabolisé principalement dans le foie par des endonucléases et des exonucléases en de courts fragments d'oligonucléotides de taille variable. Aucun métabolite circulant majeur n'a été détecté chez l'humain. Les oligonucléotides thérapeutiques, y compris l'éplontersen, ne sont pas métabolisés par les enzymes du CYP.

Élimination

L'éplontersen est principalement éliminé par le métabolisme suivi d'une excrétion rénale des courts métabolites d'oligonucléotides. La fraction moyenne de l'ASO intact éliminé dans les urines était inférieure à 1 % de la dose administrée depuis moins de 24 heures. Selon les estimations de population, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 semaines.

Linéarité/non-linéarité

On a observé que la C_{max} et l'ASC de l'éplontersen étaient légèrement supérieures à une augmentation proportionnelle à la dose pour l'administration sous-cutanée de doses uniques augmentation dose-proportionnelle après l'administration par voie sous-cutanée de doses uniques allant de 45 à 120 mg (c'est-à-dire 1 à 2,7 fois la dose recommandée) chez des volontaires sains.

Populations particulières

D'après les données pharmacocinétiques de population, il est peu probable que le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique et la présence de la mutation Val30Met aient un effet cliniquement important sur l'exposition à l'éplontersen. Toutefois aucune conclusion définitive ne peut être formulée, étant donnée la faible représentativité de certaines covariables dans cette analyse.

Population âgée

Globalement, aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée entre les patients adultes et les patients âgés (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de l'éplontersen. Les résultats des analyses pharmacocinétique et pharmacodynamique de population n'ont révélé aucune différence d'importance clinique quant aux caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'éplontersen chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée ($DFGe \geq 45$ à < 90 ml/min). L'éplontersen n'a pas été étudié chez les patients présentant un $DFGe < 45$ ml/min, ou chez les patients atteints de maladie rénale au stade terminale.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique formelle n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur l'éplontersen. Les résultats des analyses pharmacocinétique et pharmacodynamique de population n'ont révélé aucune différence d'importance clinique quant aux caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'éplontersen chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1 \times$ LSN et taux d'ASAT $> 1 \times$ LSN, ou bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5 \times$ LSN).

et tout taux d'ASAT). L'éplontersen n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5 \text{ à } 3 \times \text{LSN}$ et tout taux d'ASAT) ou sévère (bilirubine totale $> 3 \text{ à } 10 \times \text{LSN}$ et tout taux d'ASAT), ou chez les patients ayant déjà subi une greffe de foie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

L'administration répétée d'éplontersen à la dose de 24 mg/kg/semaine pendant 13 semaines ou à la dose de 25 mg/kg/mois pendant 9 mois chez le singe a réduit la teneur plasmatique en protéine TTR de 69 % et 52 %, respectivement. Aucun effet toxicologique significatif lié à cette inhibition pharmacologique de l'expression de la TTR n'a été observé.

La plupart des résultats observés après une administration par voie sous-cutanée répétée allant jusqu'à 6 mois chez la souris et 9 mois chez le singe n'étaient pas défavorables et étaient liés à l'absorption et à l'accumulation de l'éplontersen par divers types cellulaires dans de multiples organes de toutes les espèces animales testées, y compris les monocytes/macrophages, l'épithélium tubulaire proximal du rein, les cellules de Kupffer du foie et les infiltrats d'histiocytes dans les ganglions lymphatiques et les sites d'injection.

Chez un seul singe, dans l'étude de toxicité de 13 semaines, une diminution sévère du taux de plaquettes associée à une hémorragie spontanée, se présentant sous la forme d'un hématome et de pétéchies, a été observée à la dose la plus élevée testée (24 mg/kg/semaine). Des résultats similaires n'ont pas été observés à la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) de 6 mg/kg/semaine chez le singe, ce qui correspond à plus de 70 fois l'ASC chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée d'éplontersen.

Génotoxicité/Carcinogénicité

L'éplontersen n'a pas montré de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo* et n'a pas été cancérogène chez les souris transgéniques ras.H2.

Toxicité pour la reproduction

Chez la souris, l'éplontersen n'a pas eu d'effets sur la fertilité ou le développement embryo-fœtal jusqu'à 38 fois la dose mensuelle recommandée chez l'homme de 45 mg (sur la base d'une dose équivalente chez l'homme). L'éplontersen n'est pas pharmacologiquement actif chez la souris. Par conséquent, seuls les effets liés à la chimie de l'éplontersen ont pu être observés dans cette étude. Toutefois, aucun effet sur la fertilité ou le développement embryo-fœtal n'a été observé chez la souris avec un analogue de l'éplontersen spécifique à la souris, entraînant une inhibition de $> 90 \%$ de l'expression de l'ARNm de la TTR.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Hydrogénophosphate disodique anhydre
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Wainzua peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) dans la boîte d'origine pendant un maximum de 6 semaines. S'il n'est pas utilisé dans les 6 semaines, il doit être jeté.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

À conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,8 ml de solution injectable stérile dans une seringue en verre de type I à usage unique munie d'une aiguille sertie en acier inoxydable d'un demi-pouce de calibre 27 (12,7 mm), d'un protège-aiguille rigide et d'un bouchon en élastomère chlorobutyle siliconé dans un stylo prérempli.

Boîte d'un stylo prérempli à usage unique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/24/1875/001

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

Date de première autorisation : 06 mars 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON DU STYLO PRÉREMPLI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Wainzua 45 mg solution injectable en stylo prérempli
éplontersen

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

Un stylo prérempli contient 45 mg d'éplontersen (sous forme d'éplontersen sodique) dans 0,8 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydrogénophosphate disodique anhydre, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.
[Ouvrir ici](#)

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/24/1875/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

wainzua 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI

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

Wainzua 45 mg
injection
éplontersen
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,8 ml

6. AUTRE

AstraZeneca

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Wainzua 45 mg, solution injectable en stylo prérempli éplontersen

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Wainzua et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de Wainzua, l'éplontersen, est un type de médicament appelé oligonucléotide antisens.

Wainzua est utilisé pour traiter les adultes présentant des lésions des nerfs dans tout le corps (polyneuropathie) causées par une amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).

Chez les personnes atteintes d'hATTR, la protéine transthyrétine (TTR) est défectueuse et se rompt facilement. Cela provoque son agrégation et la formation de ce que l'on appelle des dépôts amyloïdes, qui peuvent s'accumuler autour ou à l'intérieur des nerfs et à d'autres endroits du corps et les empêcher de fonctionner normalement.

Wainzua agit en réduisant la quantité de protéine TTR produite par le foie. Par conséquent, il y a moins de protéines TTR dans le sang pour former des dépôts amyloïdes, ce qui peut aider à réduire les symptômes de la maladie.

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

N'utilisez jamais Wainzua

- si vous êtes allergique à l'éplontersen ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Vous aurez besoin d'une supplémentation en vitamine A pendant le traitement par Wainzua. Ce médicament diminue la quantité de vitamine A dans le sang. Votre médecin vérifiera vos taux de vitamine A avant le traitement.

- Votre médecin vous demandera de **prendre un supplément oral de vitamine A quotidiennement** pendant le traitement.

Les signes d'un faible taux de vitamine A peuvent inclure une mauvaise vision, en particulier la nuit, des yeux secs, une vision floue ou trouble, ou une inflammation oculaire (rougeur, douleur, larmes excessives ou autres écoulements, ou sensation de présence de quelque chose dans l'œil).

- **Si vous remarquez des problèmes de vision** ou tout autre problème oculaire pendant l'utilisation de Wainzua, **parlez-en à votre médecin**. Si nécessaire, votre médecin vous adressera à un ophtalmologue pour un bilan.

Vous **devez confirmer que vous n'êtes pas enceinte** avant de commencer le traitement par Wainzua. Des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent nuire au développement de votre enfant à naître. Les femmes en âge de procréer **doivent utiliser une contraception efficace** pendant le traitement par Wainzua (voir la rubrique « Grossesse et allaitement » plus loin dans cette notice).

- Les taux de vitamine A peuvent rester bas pendant plus de 15 semaines après la dernière dose de Wainzua.
- **Informez votre médecin si vous prévoyez de débuter une grossesse.** Votre médecin vous demandera d'arrêter de prendre Wainzua et la supplémentation en vitamine A. Votre médecin s'assurera également que vos taux de vitamine A sont revenus à la normale avant le début de vos tentatives de conception.
- **Informez votre médecin en cas de grossesse non prévue pendant le traitement.** Votre médecin vous demandera d'arrêter de prendre Wainzua. Au cours des 3 premiers mois de votre grossesse, votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre la supplémentation en vitamine A. Au cours des 6 derniers mois de votre grossesse, votre médecin pourra vous demander de reprendre la supplémentation en vitamine A si vos taux de vitamine A ne sont pas encore revenus à la normale en raison du risque accru de déficience en vitamine A au cours des 3 derniers mois de grossesse.

Enfants et adolescents

Wainzua ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

Autres médicaments et Wainzua

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Femmes en âge de procréer

Wainzua réduira le taux de vitamine A dans votre sang, et la vitamine A est importante pour le développement normal de votre enfant à naître (voir rubrique « Avertissements et précautions » plus haut dans cette notice).

- Vous **devez utiliser une contraception efficace** pendant le traitement par Wainzua si vous êtes une femme en âge de procréer.
- Veuillez discuter avec votre médecin ou votre infirmier/ère des méthodes de contraception appropriées.

- Vous devez confirmer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par Wainzua.
- **Informez votre médecin** si vous prévoyez de débiter une grossesse ou si vous êtes enceinte pendant le traitement. Votre médecin vous recommandera d'arrêter le traitement par Wainzua.

Grossesse

Vous ne devez pas utiliser Wainzua si vous êtes enceinte.

Allaitement

On ignore si la substance active de Wainzua peut passer dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Avant de commencer le traitement, informez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Il est possible que votre médecin vous demande d'arrêter de prendre Wainzua.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Wainzua affecte votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Votre médecin vous dira si votre état vous permet de conduire des véhicules et d'utiliser des machines en toute sécurité.

Wainzua contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,8 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Wainzua

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

La dose recommandée est d'une injection de 45 mg une fois par mois.

Wainzua est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). L'injection peut être réalisée dans la région du ventre (abdomen) ou dans la partie supérieure de la cuisse. Si Wainzua est administré par un aidant ou un professionnel de santé, il peut également être administré à l'arrière du bras dans la partie haute. Vous ne devez pas injecter le médicament dans une peau contusionnée, sensible, rouge ou dure, ou avec des cicatrices ou une peau lésée. La zone autour du nombril doit être évitée.

Vous et votre médecin ou votre infirmier/ère déciderez si Wainzua doit être injecté par vous-même, par votre aidant ou par un professionnel de santé. Vous ou votre aidant recevrez une formation sur la bonne façon de préparer et d'injecter ce médicament. Lisez attentivement les « instructions d'utilisation » avant d'utiliser le stylo prérempli (fournies dans un livret séparé).

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez recevoir Wainzua. N'arrêtez pas le traitement, sauf si votre médecin vous le demande.

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

Si vous injectez une quantité excessive, consultez immédiatement un médecin ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital. Faites-le même si vous n'avez aucun symptôme. Apportez la boîte ou le stylo du médicament avec vous.

Si vous oubliez d'utiliser Wainzua

Si vous manquez votre dose de Wainzua, prenez votre dose suivante dès que possible, et continuez vos injections mensuelles à partir de cette date. Ne pas administrer une double dose.

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

4. Effets indésirables éventuels

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

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Faibles taux de vitamine A, mis en évidence par les analyses de sang

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vomissements
- Rougeur (érythème), démangeaisons (prurit) et douleur au site d'injection

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Wainzua

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte du stylo prérempli après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Si nécessaire, Wainzua peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 30 °C **jusqu'à 6 semaines** dans sa boîte d'origine. Jetez le médicament non réfrigéré s'il n'est pas utilisé dans les 6 semaines.

À conserver dans l'emballage d'origine.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Wainzua

La substance active est l'éplontersen. Un stylo prérempli contient 45 mg d'éplontersen (sous forme d'éplontersen sodique) dans 0,8 ml de solution.

Les autres composants sont le dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, l'hydrogénophosphate disodique anhydre, le chlorure de sodium et l'eau pour préparations injectables. L'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour ajuster le pH (voir « Wainzua contient du sodium » à la rubrique 2).

Comment se présente Wainzua et contenu de l'emballage extérieur

Wainzua est une solution injectable (injection) limpide, incolore à jaune.

Wainzua est disponible dans une boîte contenant 1 stylo prérempli à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

AstraZeneca A/S
Tél : +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tél: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tél : +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Tél : +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél : +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tél : +353 1609 7100

Ísland

Vistor
Tél : +354 535 7000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tél : +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tél : +36 1 883 6500

Malte

Associated Drug Co. Ltd
Tél : +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tél : +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tél : +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tél : +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tél : +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tél : +386 1 51 35600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tél : +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tél : +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ

Tél : +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tél : +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Tél : +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tél : +46 8 553 26 000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'information**

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

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Wainzua 45 mg, solution injectable en stylo prérempli (éplontersen)

Ces instructions d'utilisation contiennent des informations sur la façon d'injecter Wainzua 45 mg solution injectable en stylo prérempli.

Lisez ces instructions d'utilisation avant la première utilisation de votre stylo prérempli et à chaque fois que vous aurez un nouveau stylo. Il pourrait y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne doivent néanmoins pas remplacer une discussion avec votre professionnel de santé sur votre état de santé ou votre traitement.

Votre professionnel de santé doit vous montrer ou montrer à votre aidant comment utiliser le stylo prérempli de la bonne façon. Si vous ou votre aidant avez des questions, parlez-en à votre professionnel de santé.

Informations importantes que vous devez connaître avant d'utiliser le stylo

- Conserver le stylo Wainzua au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans la boîte d'origine. Si nécessaire, une boîte non ouverte peut être conservée à température ambiante jusqu'à 30 °C jusqu'à 6 semaines.
- Conserver le stylo dans la boîte jusqu'à l'utilisation.
- Chaque stylo contient 1 dose et ne peut être utilisé qu'1 fois.
- La dose est administrée uniquement par injection sous la peau (voie sous-cutanée)

N'utilisez pas votre stylo

- s'il a été congelé,
- s'il est tombé, a été endommagé ou semble avoir été modifié,
- si la date de péremption (EXP) est dépassée.

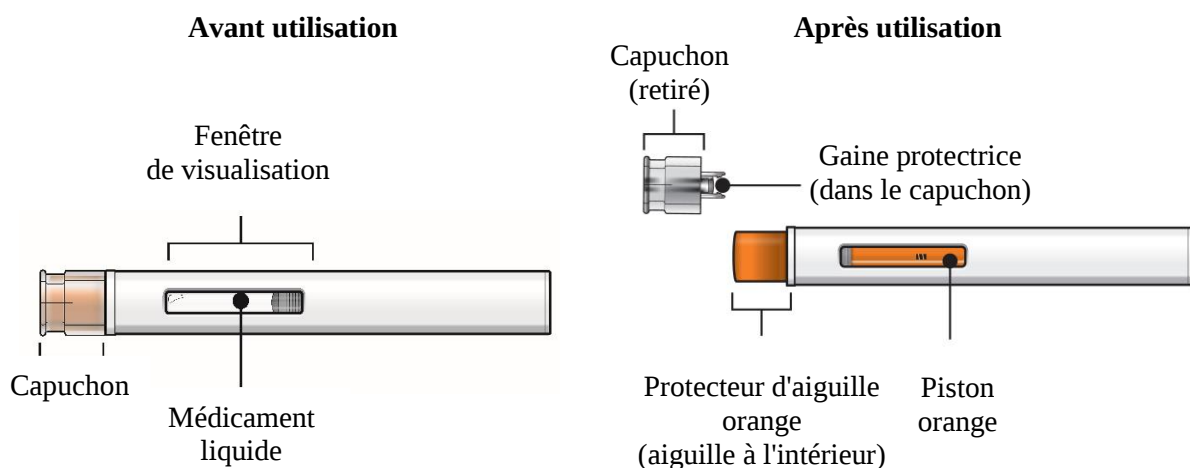
Ne partagez votre stylo avec personne.

- Tenez votre stylo et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Votre stylo prérempli

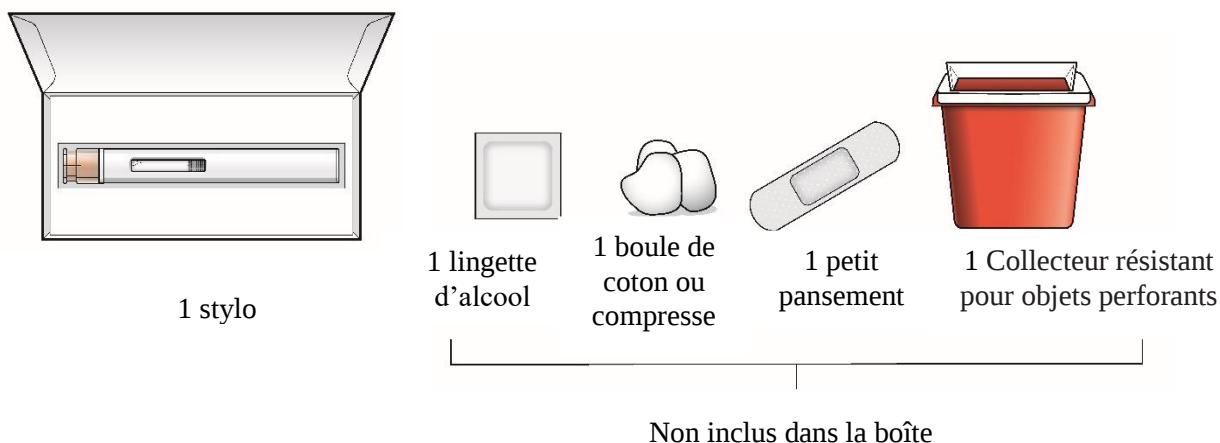
Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt(e) pour l'injection.

Ne pas toucher le système de protection de l'aiguille orange.



Préparation de l'injection

Étape 1 - Rassembler le matériel pour l'injection



Étape 2 - Sortir du réfrigérateur et attendre 30 minutes

Conserver le stylo prérempli dans la boîte pendant 30 minutes à température ambiante entre 20 °C et 25 °C avant l'injection.

- **Ne pas** le réchauffer d'une autre façon. Par exemple, **ne pas** le réchauffer dans un four à micro-ondes, dans de l'eau chaude, ou près d'autres sources de chaleur.
- Conservez-le à l'abri de la lumière ou des rayons directs du soleil.



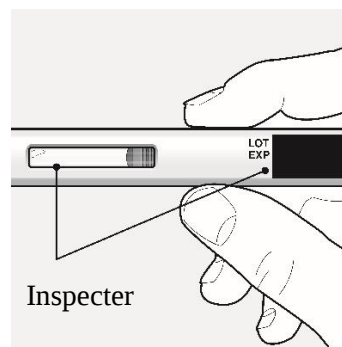
Étape 3 - Retirer le stylo prérempli de la boîte et l'inspecter

Vérifier que le stylo prérempli n'est pas endommagé.

Vérifier la date de péremption (EXP).

Examiner le liquide par la fenêtre de visualisation.

- La présence de petites bulles d'air dans le liquide est normale.
- Le liquide doit être limpide et incolore à légèrement jaune.
- **Ne pas** utiliser si le liquide est trouble, présente une coloration anormale ou contient des particules visibles.



Injection avec votre stylo prérempli

Étape 4 — Choix du site d'injection

Vous ou votre aidant pouvez réaliser l'injection sur le devant de votre cuisse ou dans la partie inférieure de votre ventre (abdomen).

Un aidant ou un professionnel de santé peut également vous injecter le médicament à l'arrière du bras dans la partie haute.

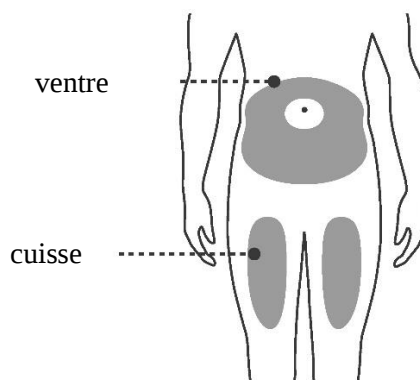
Ne pas essayer de vous injecter vous-même le médicament à l'arrière du bras.

Pour chaque injection, choisir un nouvel endroit situé à au moins 3 cm (1 pouce) du dernier site d'injection.

Ne pas injecter :

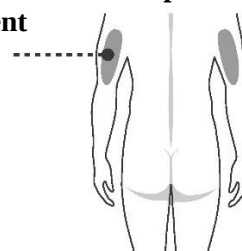
- à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril,
- là où la peau est rouge, chaude, sensible, contusionnée, squameuse ou dure,
- dans une cicatrice ou une zone de peau lésée, décolorée ou tatouée,
- à travers les vêtements.

Pour tous



Pour les aidants ou les professionnels de santé uniquement

Partie postérieure du haut du bras

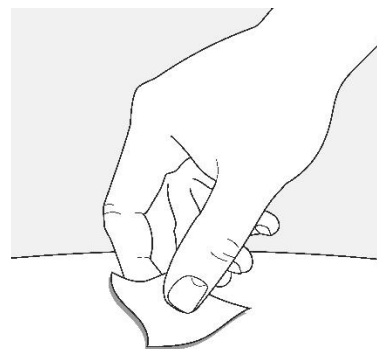


Étape 5 – Se laver les mains et nettoyer le site d'injection

Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Nettoyer le site d'injection avec une lingette imbibée d'alcool ou à l'eau savonneuse. Laisser sécher à l'air libre.

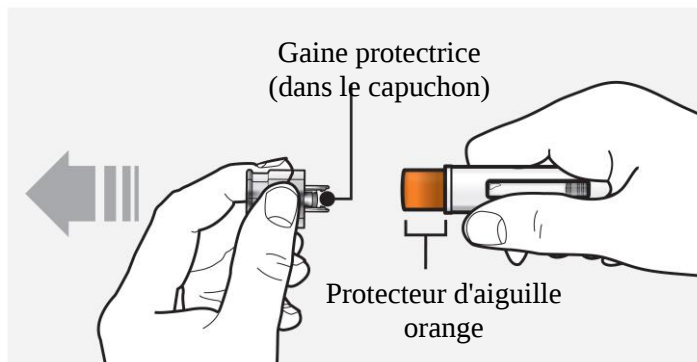
Ne pas toucher la zone nettoyée avant l'injection.



Étape 6 - Retirer le capuchon

Tenir le corps du stylo d'une main et retirer le capuchon de l'autre main avec précaution, d'un seul coup. Le protecteur d'aiguille orange est maintenant exposé et l'aiguille se trouve à l'intérieur.

- Jeter le capuchon.
- **Ne pas** toucher l'aiguille ni pousser sur le protecteur d'aiguille orange avec le doigt.



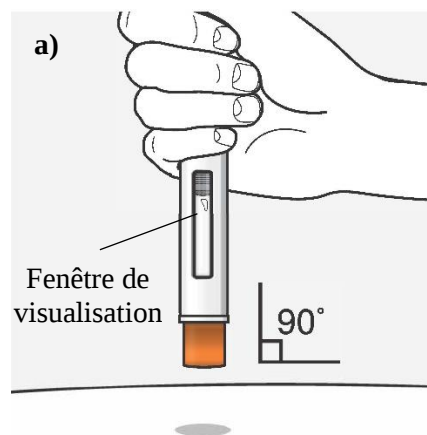
- **Ne pas** replacer le capuchon sur le stylo prérempli. Cela pourrait déclencher la sortie prématurée du médicament ou endommager le stylo prérempli.

Étape 7 - Injection

Injecter à l'aide du stylo prérempli en suivant les étapes illustrées aux figures **a, b, c et d**.

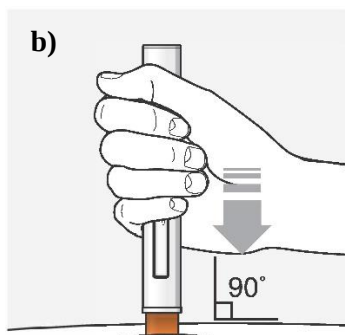
Pendant l'injection, appuyer sur le stylo et le maintenir enfoncé pendant 10 secondes, jusqu'à ce que le piston orange remplisse la fenêtre de visualisation. Vous entendrez peut-être un premier « clic » au début de l'injection et un deuxième « clic » à la fin de l'injection. C'est normal.

Ne pas bouger ni changer la position du stylo prérempli une fois l'injection commencée.



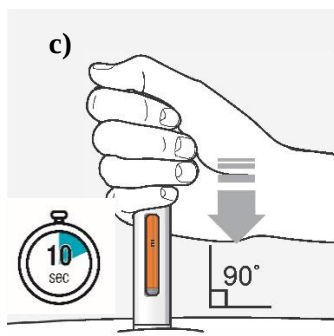
Positionner le stylo prérempli.

- Placer le protecteur d'aiguille orange à plat contre la peau (angle de 90 degrés)
- S'assurer que la fenêtre de visualisation est visible.



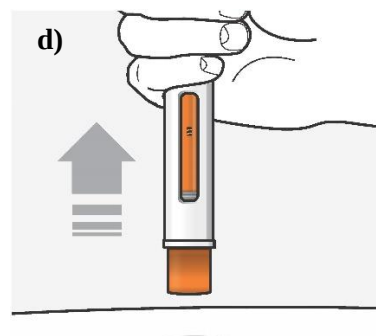
Appuyer fermement et maintenir.

- Vous entendrez peut-être le **premier** « clic »



Maintenir fermement pendant environ 10 secondes.

- Le piston orange remplira la fenêtre de visualisation.



Une fois l'injection terminée, tirer le stylo en ligne droite.

- Le protecteur d'aiguille orange glissera vers le bas

immédiatement, celui-ci vous indiquant que l'injection a débuté.

- Le piston orange descendra dans la fenêtre de visualisation.

- Vous entendrez peut-être le **second** « clic » à la fin de l'injection.

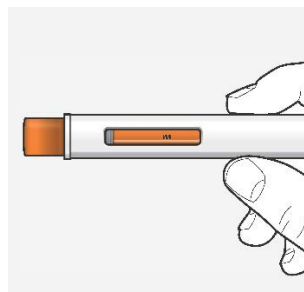
et se verrouillera en place sur l'aiguille.

Étape 8 - Vérifier la fenêtre de visualisation

Vérifier la fenêtre de visualisation pour s'assurer que tout le médicament a été injecté

Si le piston orange ne remplit pas la fenêtre de visualisation, vous n'avez peut-être pas reçu la dose complète.

Si cela se produit ou si tout autre problème survient, parlez-en avec votre médecin ou professionnel de santé.



Avant l'injection

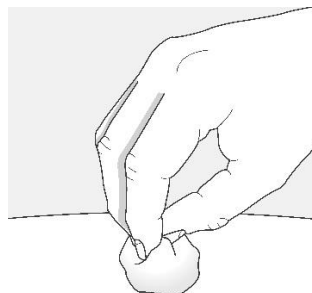


Après l'injection

Étape 9 - Vérifier le site d'injection

Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au site d'injection. C'est normal.

Au besoin, appuyer sur la zone avec une boule de coton ou une compresse et appliquer un petit pansement.



Étape 10 - Jeter le stylo prérempli après son utilisation

Placer le stylo usagé dans un **collecteur pour objets perforants** résistant aux perforations tout de suite après son utilisation.

Ne pas jeter le stylo dans les ordures ménagères.



Instructions pour l'élimination du collecteur

Jeter le contenant plein selon les instructions de votre professionnel de santé ou de votre pharmacien.

Ne pas recycler le collecteur résistant pour objets perforants.