

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Wainzua 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg eplontersena (u obliku eplontersennatrija) u 0,8 ml otopine.

Jedan ml sadrži 56 mg eplontersena (u obliku eplontersennatrija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do žuta otopina (pH vrijednosti od približno 7,4 i osmolalnosti od 250 do 330 mOsm/kg).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Wainzua je indicirana za liječenje nasljedne transtiretinske amiloidoze (engl. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*, ATTRv) u odraslih bolesnika s 1. ili 2. stadijem polineuropatije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora propisati i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s nasljednom transtiretinskom amiloidozom.

Doziranje

Preporučena doza eplontersena je 45 mg jedanput mjesečno.

Bolesnicima koji se liječe lijekom Wainzua preporučuje se suplementacija vitaminom A u dozi od približno, ali ne više od 2500 IU do 3000 IU vitamina A na dan (vidjeti dio 4.4).

Liječenje treba započeti što prije nakon nastupa simptoma (vidjeti dio 5.1).

Odluku o nastavku liječenja kod onih bolesnika kojima bolest uznapreduje do polineuropatije 3. stadija treba donijeti liječnik na temelju ukupne procjene koristi i rizika.

Propuštena doza

U slučaju propuštene doze lijeka Wainzua, sljedeću dozu treba primijeniti što je prije moguće. Primjenu treba nastaviti u mjesečnim intervalima od datuma primjene posljednje doze; ne smije se primijeniti dvostruka doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m²). Eplontersen se nije ispitivao u bolesnika kojima je eGFR iznosio < 45 ml/min/1,73 m² ni onih u završnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2) te se u tih bolesnika smije primjenjivati samo ako očekivana klinička korist nadmašuje mogući rizik.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Eplontersen se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije te se u tih bolesnika smije primjenjivati samo ako očekivana klinička korist nadmašuje mogući rizik (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici podvrgnuti transplantaciji jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Wainzua u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji jetre nisu se ocjenjivale. Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Wainzua u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Wainzua je namijenjena za supkutanu primjenu. Wainzua dolazi u napunjenoj brizgalici samo za jednokratnu uporabu.

Prvu injekciju koju daje bolesnik ili njegovatelj potrebno je primijeniti pod vodstvom odgovarajuće kvalificiranog zdravstvenog radnika. Bolesnike i/ili njegovatelje treba obučiti za supkutanu primjenu lijeka Wainzua.

Napunjenu brizgalicu treba izvaditi iz hladnjaka najmanje 30 minuta prije uporabe i pričekati da dosegne sobnu temperaturu prije primjene injekcije. Ne smiju se koristiti druge metode zagrijavanja.

Otopinu treba vizualno pregledati prije primjene. Otopina treba biti bezbojna do žuta. Ne smije se upotrijebiti ako se prije primjene opazi da je mutna, sadrži vidljive čestice ili da je promijenila boju.

Ako bolesnik sam daje injekciju, treba injicirati lijek Wainzua u abdomen ili prednji dio bedra. Ako injekciju daje njegovatelj, može se primijeniti i u stražnji dio nadlaktice.

Wainzua se ne smije injicirati u kožu koja je prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, crvena ili tvrda, kao ni u ožiljke ili oštećenu kožu. Treba izbjegavati područje oko pupka.

Detaljne upute za primjenu lijeka napunjenom brizgalicom navedene su u „Uputama za uporabu”.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nedostatak vitamina A

S obzirom na mehanizam djelovanja lijeka, očekuje se da će Wainzua smanjiti razinu vitamina A (retinola) u serumu ispod normalnih vrijednosti (vidjeti dio 5.1). Prije početka liječenja lijekom Wainzua, razine vitamina A u serumu ispod donje granice normale potrebno je korigirati te procijeniti bilo kakve očne simptome ili znakove povezane s nedostatkom vitamina A.

Bolesnici liječeni lijekom Wainzua trebaju uzimati peroralnu suplementaciju vitaminom A u dozi od približno, ali ne više od 2500 IU (žene) do 3000 IU (muškarci) vitamina A na dan radi smanjenja mogućeg rizika od pojave očnih simptoma nastalih zbog nedostatka vitamina A. Preporučuje se uputiti bolesnika na oftalmološki pregled u slučaju razvoja očnih simptoma koji upućuju na nedostatak vitamina A, uključujući smanjen noćni vid ili noćno sljepilo, ustrajno suhe oči, upalu oka, upalu ili ulceraciju rožnice, zadebljanje rožnice ili perforaciju rožnice.

Tijekom prvih 60 dana trudnoće i previsoke i preniske razine vitamina A mogu biti povezane s povećanim rizikom od malformacije ploda. Stoga prije početka liječenja treba isključiti trudnoću, a žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6). Ako žena namjerava zatrudnjeti, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Wainzua i suplementaciju vitaminom A te nadzirati razine vitamina A u serumu, koje se moraju vratiti na normalne vrijednosti prije pokušaja začeća.

U slučaju neplanirane trudnoće, liječenje lijekom Wainzua mora se prekinuti. Zbog dugog poluvijeka eplontersena (vidjeti dio 5.2), nedostatak vitamina A može se razviti čak i nakon prestanka liječenja. Nije moguće dati preporuku o tome treba li nastaviti ili prekinuti suplementaciju vitaminom A tijekom prvog tromjesečja neplanirane trudnoće. Ako se suplementacija vitaminom A nastavi, dnevna doza ne smije premašiti 3000 IU na dan, s obzirom na to da nema podataka koji podupiru primjenu viših doza. Nakon toga, ako se razine vitamina A u serumu još nisu vratile na normalne vrijednosti, potrebno je nastaviti suplementaciju vitaminom A u dozi od 2500 IU do 3000 IU na dan tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće zbog povećanog rizika od nedostatka vitamina A u trećem tromjesečju.

Nije poznato hoće li suplementacija vitaminom A tijekom trudnoće biti dovoljna za prevenciju nedostatka vitamina A ako trudnica nastavi primati lijek Wainzua. Ipak, nije vjerojatno da bi povećanje doze suplementacije vitamina A iznad 3000 IU na dan tijekom trudnoće korigiralo razine retinola u serumu zbog mehanizma djelovanja eplontersena, a može biti štetno za majku i plod.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

In vitro ispitivanja ukazuju na to da eplontersen nije ni supstrat ni inhibitor prijenosnika, ne ulazi u interakcije s lijekovima koji se u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi te nije ni inhibitor ni induktor CYP enzima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Wainzua će sniziti plazmatske razine vitamina A, koji je ključan za normalan razvoj ploda. Nije poznato hoće li suplementacija vitamina A biti dovoljna za smanjenje rizika za plod (vidjeti dio 4.4). Stoga prije početka liječenja lijekom Wainzua treba isključiti trudnoću, a žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Ako žena namjerava zatrudnjeti, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Wainzua i suplementaciju vitamina A te nadzirati razine vitamina A u serumu, koje se moraju vratiti na normalne vrijednosti prije pokušaja začeća (vidjeti dio 4.4). Razine vitamina A u serumu mogu ostati smanjene dulje od 15 tjedana nakon primjene posljednje doze lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni eplontersena u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalnog rizika od teratogenih učinaka koji proizlazi iz neuravnoteženih razina vitamina A, Wainzua se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. U slučaju trudnoće potrebno je pomno nadzirati plod i status vitamina A, naročito tijekom prvog tromjesečja (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eplontersen ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Wainzua uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih informacija o učincima eplontersena na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu zabilježeni nikakvi učinci na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eplontersen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave tijekom liječenja eplontersenom bile su snižene vrijednosti vitamina A (97 % bolesnika) i povraćanje (9 % bolesnika).

Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti primjene odražavaju izloženost lijeku Wainzua u 144 bolesnika s polineuropatijom uzrokovanom ATTRv-om (engl. *hereditary transthyretin-mediated amyloid polyneuropathy*, ATTRv-PN) randomiziranih za primanje eplontersena i koji su primili najmanje jednu dozu eplontersena. Liječenje eplontersenom do 85. tjedna dovršilo je 130 bolesnika. Srednja vrijednost trajanja liječenja iznosila je 541 dan (raspon: od 57 do 582 dana).

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava preporučeni pojmovi navedeni su u padajućem nizu prema učestalosti, a zatim u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave prijavljene za lijek Wainzua

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	eritem na mjestu injiciranja	često
	bol na mjestu injiciranja	često
	pruritus na mjestu injiciranja	često
Pretrage	snižene vrijednosti vitamina A	vrlo često*

* Na temelju laboratorijskih nalaza vrijednosti vitamina A ispod donje granice normale tijekom ispitivanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja za predoziranje eplontersenom. U slučaju predoziranja potrebno je pružiti potpurnu medicinsku skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX21.

Mehanizam djelovanja

Eplontersen je s N-acetilgalaktozaminom (GalNAc) konjugirani i 2'-O-2-metoksietilom modificirani kimerički protusmjerni oligonukleotid (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO), koji je gapmer s okosnicom od kombinacije fosforotioatnih i fosfodieterskih međunukleotidnih veza. Konjugat GalNAc omogućuje ciljanu isporuku protusmjernog oligonukleotida u hepatocyte. Selektivno vezanje eplontersena za transtiretinsku (*TTR*) glasničku RNA (mRNA) unutar hepatocita uzrokuje razgradnju i mutiranog i divljeg (normalnog) tipa *TTR* mRNA. To sprječava sintezu *TTR* proteina u jetri, što dovodi do značajnog smanjenja razina mutiranog i divljeg tipa *TTR* proteina koji jetra luči u krvotok.

Farmakodinamički učinci

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s ATTRv-PN-om liječenih eplontersenom, smanjenje koncentracija *TTR*-a u serumu opaženo je pri prvoj ocjeni (u 5. tjednu), a koncentracije *TTR*-a nastavile su se smanjivati do 35. tjedna. Održano smanjenje koncentracija *TTR*-a opaženo je tijekom cijelog trajanja liječenja (85 tjedana). Srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]) postotnog smanjenja koncentracije *TTR*-a u serumu u odnosu na početnu vrijednost kod liječenja eplontersenom iznosila je 82,1 % (11,7) u 35. tjednu, 83,0 % (10,4) u 65. tjednu te 81,8 % (13,4) u 85. tjednu. Slično smanjenje koncentracija *TTR*-a u serumu u odnosu na početnu vrijednost opaženo je neovisno o spolu, rasi, dobi, geografskoj regiji, tjelesnoj težini, statusu kardiomiopatije, prethodnom liječenju, statusu mutacije Val30Met, stadiju bolesti i kliničkoj dijagnozi obiteljske amiloidne kardiomiopatije na početku ispitivanja.

TTR je proteinski nosač retinol-vezujućeg proteina 4, koji je glavni nosač vitamina A (retinola). Stoga se očekuje da će smanjenje koncentracije TTR-a u plazmi dovesti do sniženja razina retinola u plazmi ispod donje granice normale.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost eplontersena ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju (NEURO-TTRansform) u koje je bilo uključeno ukupno 168 odraslih bolesnika s ATTRv-PN-om. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 6 : 1 za primanje supkutane injekcije eplontersena u dozi od 45 mg svaka 4 tjedna (N = 144) ili inotersena u dozi od 284 mg jedanput tjedno (N = 24), kao referentna skupina. Od 144 bolesnika randomiziranih za primanje eplontersena, njih 140 (97,2 %) završilo je liječenje do 35. tjedna, dok je njih 135 (93,8 %) završilo liječenje do 65. tjedna.

Vanjska placebo kontrola sastojala se od kohorte bolesnika koji su primali placebo u pivotalnom ispitivanju inotersena (NEURO-TTR): randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s ATTRv-PN-om. Ta je kohorta primala supkutane injekcije placeba jedanput tjedno. Oba su ispitivanja imala jednake kriterije prikladnosti.

Značajke bolesnika u skupini koja je primala eplontersen i vanjskoj skupini koja je primala placebo načelno su bile slične, a potencijalne nepodudarnosti u ključnim početnim značajkama (status mutacije Val30Met, stadij bolesti i prethodno liječenje) uzete su u obzir u unaprijed specificiranoj statističkoj analizi.

Među 144 bolesnika randomiziranih za primanje eplontersena, medijan dobi bolesnika na početku ispitivanja iznosio je 51,5 godina (raspon: od 24 do 82), 30,6 % bilo je u dobi od ≥ 65 godina, a 69,4 % bolesnika bili su muškarci. Obuhvaćeno je 20 različitih varijanti *TTR-a*: 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 %) i druge (24,3 %, uključujući Ala97Ser [15 %]). Na početku ispitivanja 79,9 % bolesnika imalo je bolest 1. stadija (nenarušena pokretljivost; blaga senzorna, motorička i autonomna neuropatija u donjim ekstremitetima), 20,1 % imalo je bolest 2. stadija (potrebna pomoć pri kretanju; umjereno narušena funkcija donjih ekstremiteta, gornjih ekstremiteta i trupa), a nijedan bolesnik nije imao bolest 3. stadija. Liječenje tafamidisom ili diflunisalom prethodno je primalo 69,4 % bolesnika.

U analizi u 66. tjednu, koprimarne mjere ishoda uključivale su postotnu promjenu serumske koncentracije TTR-a od početka ispitivanja do 65. tjedna, promjenu u rezultatu modificirane ljestvice za ocjenu neuropatskog oštećenja +7 (engl. *modified Neuropathy Impairment Score* +7, mNIS+7) od početka ispitivanja i promjenu u ukupnom rezultatu upitnika Norfolk o kvaliteti života kod dijabetičke neuropatije (engl. *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy*, Norfolk QoL-DN) od početka ispitivanja do 66. tjedna, sve uz eplontersen u odnosu na placebo.

Ljestvica mNIS+7 objektivno je mjerilo za procjenu neuropatije i obuhvaća kompozitne rezultate NIS (engl. *Neuropathy Impairment Score*) i modificirane +7 ljestvice. U ispitivanju se koristila verzija ljestvice mNIS+7 u kojoj se pomoću NIS rezultata objektivno mjere smanjenja funkcije moždanih živaca, mišićne snage, refleksa i osjeta, dok se modificiranom +7 ljestvicom procjenjuju odgovor srčane frekvencije na duboko disanje, kvantitativno senzorno testiranje (dodir koji izaziva pritisak i toplina koja izaziva bol) i elektrofiziologija perifernih živaca. Validirana verzija ljestvice mNIS+7 korištena u ispitivanju imala je raspon rezultata od -22,3 do 346,3 boda, pri čemu viši rezultati predstavljaju veću težinu bolesti.

Upitnik Norfolk QoL-DN predstavlja vlastitu procjenu bolesnika kojom se procjenjuje subjektivni doživljaj neuropatije u sljedećim domenama: tjelesna funkcija/neuropatija debelih živčanih vlakana, aktivnosti svakodnevnog života, simptomi, neuropatija tankih živčanih vlakana i autonomna neuropatija. Verzija upitnika Norfolk QoL-DN korištena u ispitivanju imala je raspon rezultata od -4 do 136 bodova, pri čemu viši rezultati predstavljaju veće oštećenje.

Ostale sekundarne mjere ishoda bile su formalno hijerarhijski testirane u analizi u 66. tjednu, a uključivale su promjenu rezultata za simptome i promjenu neuropatije (engl. *Neuropathy Symptoms and Change Score*, NSC), promjenu rezultata za zbirnu komponentu tjelesnog zdravlja/funkcioniranja u kratkom upitniku o zdravstvenom stanju od 36 pitanja (verzija 2) (engl. *Short Form-36 Health Survey*, SF-36v2), promjenu rezultata za onesposobljenost zbog polineuropatije (engl. *polyneuropathy disability*, PND) te promjenu nutritivnog statusa (modificirani indeks tjelesne mase) od početka ispitivanja.

Liječenje eplontersenom u ispitivanju NEURO-TTRansform pokazalo je statistički značajna poboljšanja svih mjera ishoda i u 35. i u 66. tjednu (vidjeti tablicu 2) u usporedbi s vanjskom skupinom koja je primala placebo (sve p-vrijednosti < 0,0001).

Tablica 2: Sažetak rezultata kliničke djelotvornosti iz ispitivanja NEURO-TTRansform

Analiza / mjera ishoda	Srednja vrijednost (SD)		Promjena u LSM-u / postotna promjena od početne vrijednosti; (SE) [95 % CI]		Razlika u LSM-u između eplontersena i placeba* [95 % CI]	p-vrijednost
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Skup podataka za analizu sigurnosti	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>Koncentracija TTR-a u serumu, g/L¹</i>						
Početna vrijednost	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
35. tjedan			-14,7 % (2,2) [-18,96; -10,44]	-81,3 % (1,8) [-84,83; -77,71]	-66,6 % [-71,61; -61,53]	p < 0,0001
65. tjedan	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>Kompozitni mNIS+7 rezultat¹</i>						
Početna vrijednost	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
35. tjedan			9,9 (1,9) [6,29; 13,56]	1,1 (1,8) [-2,47; 4,77]	-8,8 [-13,21; -4,34]	p = 0,0001
66. tjedan	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>Ukupan rezultat upitnika Norfolk QoL-DN¹</i>						
Početna vrijednost	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
35. tjedan			8,4 (2,1) [4,30; 12,58]	-2,8 (2,1) [-6,87; 1,19]	-11,3 [-16,26; -6,30]	p < 0,0001
66. tjedan	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
Potpuni skup podataka za analizu	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Promjena rezultata za simptome i promjenu neuropatije, 66. tjedan ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001

Analiza / mjera ishoda	Srednja vrijednost (SD)		Promjena u LSM-u / postotna promjena od početne vrijednosti; (SE) [95 % CI]		Razlika u LSM-u između eplontersena i placeba* [95 % CI]	p-vrijednost
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Promjena rezultata za zbirnu komponentu tjelesnog zdravlja u kratkom upitniku o zdravlju od 36 pitanja, 65. tjedan ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Modificirani indeks tjelesne mase, 65. tjedan ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Vanjska skupina koja je primala placebo u drugom randomiziranom kontroliranom ispitivanju (NEURO-TTR).

¹ Na temelju ANCOVA modela u kojem se za podatke koji nedostaju koristio pristup višestruke imputacije na temelju rezultata iz referentne skupine, prilagođenog ponderiranjem prema vjerojatnosti sklonosti (engl. *propensity score*), u kojemu su fiksni kategorijski učinci bili liječenje, vrijeme, interakcija liječenja i vremena, stadij bolesti, mutacija Val30M i prethodno liječenje, a fiksne kovarijate početna vrijednost i interakcija početne vrijednosti i vremena. Kod višestruke imputacije na temelju rezultata iz referentne skupine, podaci koji nedostaju u skupini koja je primala placebo i podaci koji nedostaju tijekom liječenja u skupini koja je primala eplontersen imputirali su se pod pretpostavkom da podaci koji nedostaju unutar liječene skupine nedostaju nasumce (engl. *missing at random*). Kod bolesnika u skupini liječenoj eplontersenom koji je prekinuo liječenje, podaci koji nedostaju imputirali su se na temelju rezultata u skupini koja je primala placebo.

² Na temelju MMRM modela prilagođenog ponderiranjem prema vjerojatnosti sklonosti, u kojemu su fiksni kategorijski učinci bili liječenje, vrijeme, interakcija liječenja i vremena, stadij bolesti, mutacija Val30M, prethodno liječenje, a fiksne kovarijate početna vrijednost i interakcija početne vrijednosti i vremena.

ANCOVA (engl. *analysis of covariance*) = analiza kovarijance; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; LSM (engl. *least squares mean*) = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; MMRM (engl. *mixed effects model with repeated measures*) = model miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima; mNIS+7 = modificirana ljestvica za ocjenu neuropatskog oštećenja +7; N = broj sudionika u skupini; Norfolk QoL-DN = Norfolk upitnik o kvaliteti života kod dijabetičke neuropatije; SD = standardna devijacija; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; TTR = transtiretin.

Promjena PND rezultata u 65. tjednu od početka ispitivanja (sekundarna mjera ishoda) bila je statistički značajna u korist eplontersena (p = 0,02). Pобољшanje PND rezultata s obzirom na početak ispitivanja ostvarilo je više bolesnika u skupini liječenoj eplontersenom nego onih u vanjskoj skupini koja je primala placebo (5,7 % naspram 3,4 %), dok je pogoršanje početnog rezultata zabilježeno kod manjeg broja bolesnika u skupini liječenoj eplontersenom nego u vanjskoj skupini koja je primala placebo (12,8 % naspram 22,0 %).

U odnosu na bolesnike koji su primali placebo, u bolesnika koji su primali eplontersen zabilježena su slična poboljšanja u pogledu smanjenja serumske koncentracije TTR-a, kompozitnog mNIS+7 rezultata i ukupnog rezultata upitnika Norfolk QoL-DN u svim podskupinama, uključujući prema dobi, spolu, rasi, geografskoj regiji, statusu mutacije Val30Met, statusu kardiomiopatije, kliničkoj dijagnozi obiteljske amiloidne kardiomiopatije na početku ispitivanja i stadiju bolesti.

Do završetka liječenja eplontersenom u 85. tjednu, smanjenje koncentracije TTR-a i opaženi učinak na kompozitni mNIS+7 rezultat održali su se, a srednja vrijednost ukupnog rezultata upitnika Norfolk QoL-DN ostala je stabilna.

Imunogenost

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s ATTRv-PN-om, nakon 84-tjednog razdoblja liječenja (medijan trajanja liječenja: 561 dan [80 tjedana], raspon: od 57 do 582 dana) u 58 bolesnika (40,3 %) razvila su se tijekom liječenja protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Protutijela na eplontersen obično su bila perzistentna, uz kasnu pojavu (medijan vremena do razvoja: 223 dana) i nizak titar (medijan vršnog titra: 200). U bolesnika pozitivnih na protutijela na eplontersen nisu zabilježeni klinički značajni učinci na djelotvornost, sigurnost, farmakokinetiku ili farmakodinamiku eplontersena.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja eplontersena u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju transtiretinske amiloidoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka Wainzua ocjenjivala su se mjerenjem koncentracija eplontersena u plazmi nakon supkutane primjene jednokratne i višekratnih doza (jedanput svaka 4 tjedna) u zdravih ispitanika te nakon primjene višekratnih doza (jedanput svaka 4 tjedna) u bolesnika s ATTRv-PN-om.

Apsorpcija

Eplontersen se nakon supkutane primjene brzo apsorbira u sistemski krvotok, pri čemu vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi na temelju populacijskih procjena iznosi približno 2 sata. Nakon primjene doze od 45 mg jedanput svaka 4 tjedna u bolesnika s ATTRv-PN-om populacijske procjene maksimalne koncentracije (C_{max}), najniže koncentracije (C_{trough}) te površine ispod krivulje (AUC_T) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 0,218 µg/ml, 0,0002 µg/ml odnosno 1,95 µg×h/ml. Nije opažena akumulacija C_{max} i AUC-a eplontersena u plazmi nakon ponovljenih doza (jedanput svaka 4 tjedna). Opažena je akumulacija C_{trough} , a stanje dinamičke ravnoteže dosegnuto je nakon približno 17 tjedana.

Distribucija

Eplontersen se u velikoj mjeri veže za proteine u ljudskoj plazmi (> 98 %). Populacijska procjena prividnog središnjeg volumena distribucije iznosi 12,9 l, a prividnog perifernog volumena distribucije 11 100 l. Očekuje se da će se eplontersen nakon supkutane primjene primarno raspodijeliti u jetru i bubrežnu koru.

Biotransformacija

Eplontersen se metabolizira endonukleazama i egzonukleazama u kratke fragmente oligonukleotida različitih veličina, prvenstveno u jetri. U ljudi nisu opaženi značajni cirkulirajući metaboliti. Oligonukleotidni lijekovi, uključujući eplontersen, ne metaboliziraju se posredstvom CYP enzima.

Eliminacija

Eplontersen se prvenstveno eliminira metabolizmom, nakon čega slijedi izlučivanje kratkih oligonukleotidnih metabolita putem bubrega. Srednja vrijednost frakcije protusmjernog oligonukleotida izlučenog u urinu u nepromijenjenom obliku iznosila je manje od 1 % primijenjene doze unutar 24 sata. Na temelju populacijskih procjena, terminalni poluvijek eliminacije iznosi približno 3 tjedna.

Linearnost/nelinearnost

Povećanje vrijednosti C_{max} i AUC eplontersena nakon primjene jednokratnih supkutanih doza u rasponu doza od 45 mg do 120 mg (tj. doza od 1 do 2,7 puta većih od preporučene doze) u zdravih dobrovoljaca bilo je malo veće nego proporcionalno dozi.

Posebne populacije

Na temelju populacijske farmakokinetike, nije vjerojatno da tjelesna težina, spol, rasa i mutacija Val30Met imaju klinički značajan utjecaj na izloženost eplontersenu. Definitivne procjene u nekim su slučajevima bile ograničene jer su kovarijate bile ograničene sveukupno malim brojevima.

Starija populacija

Sveukupno nisu opažene razlike u farmakokinetici između odraslih i starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina).

Oštećenje bubrežne funkcije

Formalna klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku eplontersena nisu provedena. U populacijskoj farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici ili farmakodinamici eplontersena na temelju blagog i umjerenog oštećenja bubrežne funkcije ($eGFR \geq 45$ do < 90 ml/min). Eplontersen se nije ispitivao u bolesnika kojima $eGFR$ iznosi < 45 ml/min ni onih u završnom stadiju bubrežne bolesti.

Oštećenje jetrene funkcije

Formalna klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na eplontersen nisu provedena. U populacijskoj farmakokinetičkoj i farmakodinamičkoj analizi nisu utvrđene klinički značajne razlike u farmakokinetici ili farmakodinamici eplontersena na temelju blagog oštećenja jetrene funkcije (ukupni bilirubin $\leq 1 \times$ gornja granica normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $> 1 \times$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Eplontersen se nije ispitivao u bolesnika umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5$ do $3 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 do $10 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a) niti u bolesnika s prethodnom transplantacijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Ponavljana primjena eplontersena u dozi od 24 mg/kg tjedno tijekom 13 tjedana ili 25 mg/kg mjesečno tijekom 9 mjeseci u majmuna smanjila je koncentraciju TTR proteina u plazmi za 69 % odnosno 52 %. Nisu zabilježeni toksikološki značajni nalazi povezani s ovom farmakološkom inhibicijom ekspresije TTR-a.

Većina nalaza opaženih nakon ponovljene supkutane primjene u trajanju do 6 mjeseci u miševa i 9 mjeseci u majmuna nije bila štetna, a odnosili su se na unos i akumulaciju eplontersena u različitim vrstama stanicama u više organa svih ispitivanih životinjskih vrsta, uključujući monocite/makrofage, epitel proksimalnih bubrežnih tubula, Kupfferove stanice jetre i infiltrate histiocita u limfnim čvorovima i na mjestima primjene injekcije.

U 13-tjednom ispitivanju toksičnosti, u samo jednog majmuna je pri najvećoj ispitivanoj dozi (24 mg/kg tjedno) opažen izrazito smanjen broj trombocita povezan sa spontanom krvarenjem, koji se manifestirao u obliku hematoma i petehija. Slični rezultati nisu bili opaženi u majmuna kod primjene doze od 6 mg/kg tjedno kojom se postiže razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), što odgovara izloženosti više od 70 puta većoj od AUC-a koji se postiže u ljudi kod primjene preporučene terapijske doze eplontersena.

Genotoksičnost/kancerogenost

Eplontersen nije pokazao genotoksičan potencijal *in vitro* ni *in vivo* te nije bio kancerogen u ras.H2 transgeničnih miševa.

Reproduktivna toksičnost

Eplontersen nije utjecao na plodnost ni embrio-fetalni razvoj u miševa pri dozi do 38 puta većoj (na temelju ekvivalentne doze u ljudi) od preporučene mjesečne doze u ljudi od 45 mg. Eplontersen nije farmakološki aktivan u miševa. Stoga je ovo ispitivanje moglo zabilježiti samo učinke povezane s

kemijskim svojstvima eplontersena. Međutim, u miševa nisu opaženi učinci na plodnost ni embriono-fetalni razvoj kod primjene analoga eplontersena specifičnog za miševe, koji se povezivao s inhibicijom ekspresije *TTR* mRNA od > 90 %.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev klorid
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Wainzua se može čuvati u originalnom pakiranju izvan hladnjaka do 6 tjedana na temperaturi ispod 30 °C. Ako se ne primijeni unutar 6 tjedana, lijek treba baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,8 ml sterilne otopine za injekciju u štrcaljki (staklo tipa I) za jednokratnu uporabu s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika veličine 27 G i duljine 12,7 mm (½ inča), čvrstim štitnikom igle i silikoniziranim čepom od klorobutilnog elastomera, koja je uložena u napunjenu brizgalicu.

Veličina pakiranja jedne jednokratne napunjene brizgalice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1875/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA NAPUNJENE BRIZGALICE****1. NAZIV LIJEKA**

Wainzua 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
eplontersen

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg eplontersena (u obliku eplontersennatrija) u 0,8 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid, kloridna kiselina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Supkutana primjena
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1875/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Wainzua 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Wainzua 45 mg
injekcija
eplontersen
Supkutano

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,8 ml

6. DRUGO

AstraZeneca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Wainzua 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici eplontersen

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Wainzua i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Wainzua
3. Kako primjenjivati lijek Wainzua
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Wainzua
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Wainzua i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Wainzua, eplontersen, je vrsta lijeka koji se naziva protusmjerni oligonukleotid.

Wainzua se koristi za liječenje odraslih koji imaju oštećenje živaca po cijelom tijelu (polineuropatiju) uzrokovano nasljednom transtiretinskom amiloidozom (engl. *hereditary transthyretin amyloidosis*, ATTRv).

U osoba s nasljednom transtiretinskom amiloidozom, protein transtiretin (TTR) je oštećen i lako se lomi. Zbog toga se ti proteini nakupljaju i tvore takozvane amiloidne naslage, koje se mogu nakupljati oko ili unutar živaca i na drugim mjestima u tijelu te sprječavati njihov normalan rad.

Wainzua djeluje tako da smanjuje količinu TTR proteina koji nastaje u jetri. Rezultat toga je manja količina TTR proteina u krvi za stvaranje amiloidnih naslaga, što može pomoći smanjiti simptome bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Wainzua

Nemojte primjenjivati lijek Wainzua

- ako ste alergični na eplontersen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Tijekom liječenja lijekom Wainzua morat ćete uzimati dodatak vitamina A. Ovaj lijek smanjuje količinu vitamina A u krvi. Liječnik će Vam provjeriti razine vitamina A prije početka liječenja.

- Liječnik će od Vas tražiti da tijekom liječenja **svakodnevno uzimate peroralni (na usta) dodatak vitamina A**.

Znakovi niske razine vitamina A mogu uključivati oslabljen vid, naročito noću, suhe oči, mutan ili zamagljen vid ili upalu oka (crvenilo, bol, prekomjerno suzenje ili drugi iscjedak iz oka ili osjećaj stranog tijela u oku).

- **Obratite se svom liječniku ako primijetite tegobe s vidom** ili bilo koje druge očne tegobe dok primjenjujete lijek Wainzua. Ako bude potrebno, liječnik će Vas uputiti na specijalistički oftalmološki (očni) pregled.

Prije početka liječenja lijekom Wainzua **morate potvrditi da niste trudni**. I previsoke i preniske razine vitamina A mogu štetno utjecati na razvoj nerođenog djeteta. Žene reproduktivne dobi **moraju koristiti učinkovitu kontracepciju** tijekom liječenja lijekom Wainzua (pogledajte odlomak „Trudnoća i dojenje” u nastavku ove upute).

- Razine vitamina A u mogu ostati niske dulje od 15 tjedana nakon primjene posljednje doze lijeka Wainzua.
- **Obavijestite svog liječnika ako planirate trudnoću.** Liječnik će Vam reći da prestanete primjenjivati lijek Wainzua i dodatak vitamina A. Liječnik će također provjeriti jesu li se Vaše razine vitamina A vratile u normalu prije nego što pokušate zatrudnjeti.
- **Obavijestite svog liječnika ako neplanirano zatrudnite tijekom liječenja.** Liječnik će Vam reći da prestanete primjenjivati lijek Wainzua. Tijekom prva 3 mjeseca trudnoće liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati dodatak vitamina A. Tijekom posljednjih 6 mjeseci trudnoće liječnik će Vam možda reći da nastavite uzimati dodatak vitamina A ako se razine vitamina A nisu vratile u normalu jer tijekom posljednja 3 mjeseca trudnoće postoji povećan rizik od nedostatka vitamina A.

Djeca i adolescenti

Wainzua se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost tog lijeka u ovoj populaciji nisu ustanovljene.

Drugi lijekovi i Wainzua

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Žene reproduktivne dobi

Wainzua će Vam smanjiti razinu vitamina A u krvi, a vitamin A važan je za normalan razvoj nerođenog djeteta (pogledajte odlomak „Upozorenja i mjere opreza” naveden ranije u ovoj uputi).

- **Morate koristiti učinkovitu kontracepciju** tijekom liječenja lijekom Wainzua ako ste žena koja može zatrudnjeti.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o prikladnim metodama kontracepcije.
- Prije početka liječenja lijekom Wainzua morate potvrditi da niste trudni.
- **Obavijestite svog liječnika** ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite tijekom liječenja. Liječnik će Vam savjetovati da prestanete primjenjivati lijek Wainzua.

Trudnoća

Ne smijete primjenjivati lijek Wainzua ako ste trudni.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar lijeka Wainzua u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Liječnik Vam može reći da prestanete primjenjivati lijek Wainzua.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Wainzua utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Liječnik će Vam reći možete li zbog svog stanja sigurno upravljati vozilima i raditi sa strojevima.

Wainzua sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Wainzua

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna injekcija od 45 mg jedanput mjesečno.

Wainzua se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano). Injekcija se može dati u područje trbuha (abdomen) ili prednji dio bedra. Ako Vam je daje njegovatelj ili zdravstveni radnik, Wainzua se može primijeniti i u stražnji dio nadlaktice. Lijek se ne smije injicirati u kožu koja je prekrivena modricama, osjetljiva na dodir, crvena ili tvrda, kao ni u ožiljke ili oštećenu kožu. Treba izbjegavati područje oko pupka.

Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra donijet ćete odluku o tome trebate li lijek Wainzua injicirati sami ili će to činiti Vaš njegovatelj ili zdravstveni radnik. Vi ili Vaš njegovatelj primit ćete obuku o tome kako pravilno pripremiti i injicirati ovaj lijek. Prije uporabe napunjene brizgalice pažljivo pročitajte „Upute za uporabu” (priložene u zasebnoj knjižici).

Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate primati lijek Wainzua. Nemojte prekinuti liječenje, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

Ako primijenite više lijeka Wainzua nego što ste trebali

Ako injicirate previše lijeka, odmah zatražite liječnički savjet ili otidite u bolničku hitnu službu. Učinite to čak i ako nemate simptoma. Sa sobom ponesite kutiju ili brizgalicu ovog lijeka.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Wainzua

Ako ste propustili dozu lijeka Wainzua, primijenite sljedeću dozu što je prije moguće i nastavite primjenjivati injekcije svaki mjesec nakon tog dana. Nemojte primijeniti dvostruku dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niske razine vitamina A, vidljive u nalazima krvnih pretraga

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje
- crvenilo (eritem), svrbež (pruritus) i bol na mjestu primjene injekcije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Wainzua

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici napunjene brizgalice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Ako je potrebno, Wainzua se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi ispod 30 °C **do 6 tjedana** u originalnom pakiranju. Bacite lijek koji ste čuvali izvan hladnjaka ako ga niste primijenili unutar 6 tjedana.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Wainzua sadrži

Djelatna tvar je eplontersen. Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg eplontersena (u obliku eplontersennatrija) u 0,8 ml otopine.

Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev klorid i voda za injekcije. Kloridna kiselina i natrijev hidroksid mogu se koristiti za podešavanje pH vrijednosti (pogledajte odlomak „Wainzua sadrži natrij” u dijelu 2.).

Kako Wainzua izgleda i sadržaj pakiranja

Wainzua je bistra, bezbojna do žuta otopina za injekciju (injekcija).

Wainzua dolazi u pakiranju koje sadrži 1 napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvijā

Tel: +371 67377100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA UPORABU
Wainzua 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
(eplontersen)

Ove „Upute za uporabu” sadrže informacije o tome kako injicirati Wainzua 45 mg otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Pročitajte ove „Upute za uporabu” prije prve uporabe napunjene brizgalice i svaki put kad dobijete novu brizgalicu. Mogu sadržavati nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor sa zdravstvenim radnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

Zdravstveni radnik treba pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako pravilno koristiti napunjenu brizgalicu. Ako Vi ili Vaš njegovatelj imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom zdravstvenom radniku.

Važne informacije koje trebate znati prije uporabe brizgalice

- Brizgalicu lijeka Wainzua čuvajte u originalnoj kutiji u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C dok ne budete spremni za primjenu. Ako je potrebno, neotvorena kutija se može čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C tijekom najviše 6 tjedana.
- Čuvajte brizgalicu u kutiji dok ne budete spremni za primjenu.
- Jedna brizgalica sadrži 1 dozu lijeka i može se upotrijebiti samo jedanput.
- Doza se daje samo injekcijom pod kožu (supkutano).

Nemojte upotrijebiti brizgalicu:

- ako je bila zamrznuta
- ako je pala na pod, oštećena je ili ako se vidi da je bila otvarana
- ako je istekao rok valjanosti (EXP).

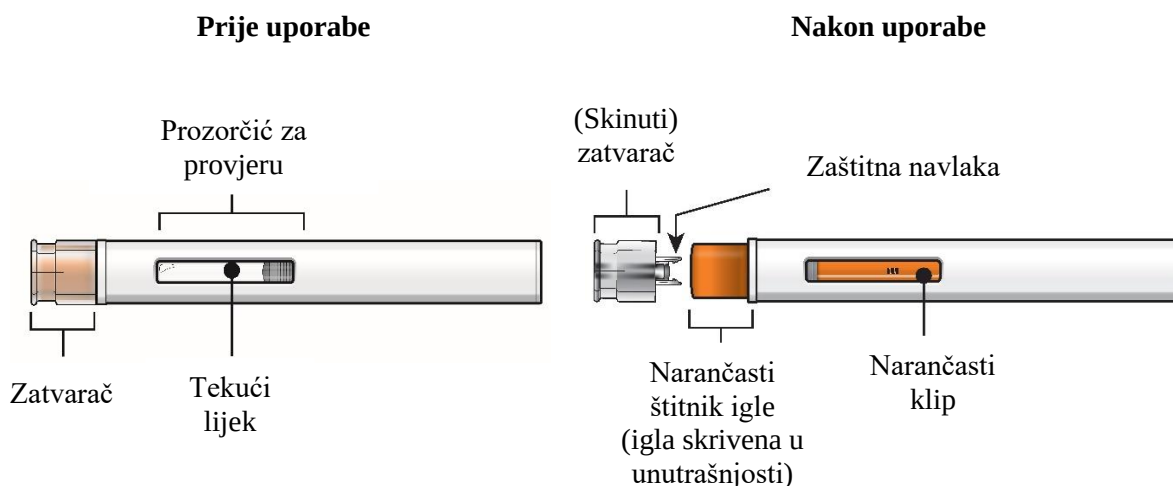
Nemojte dijeliti svoju brizgalicu s drugima.

- Brizgalicu i sve lijekove čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaša napunjena brizgalica

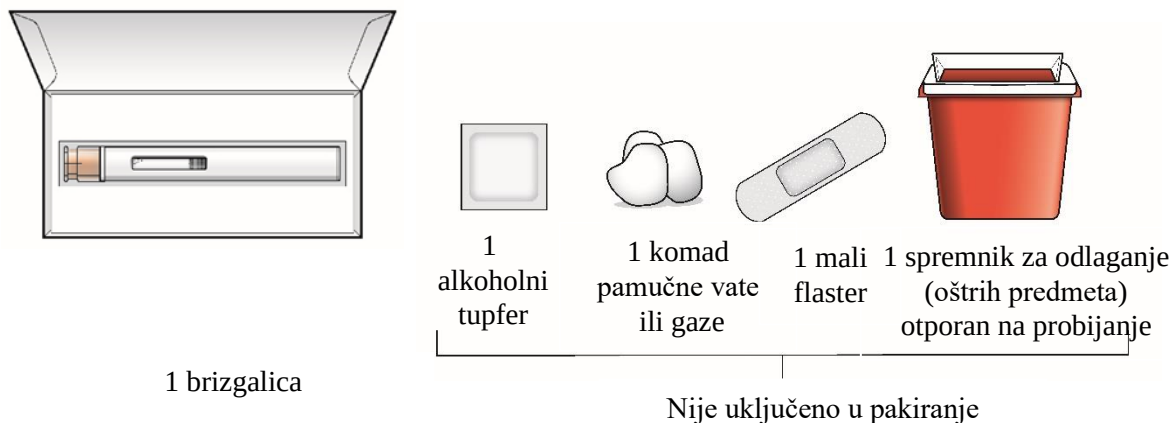
Nemojte skinuti zatvarač sve dok ne budete spremni dati injekciju.

Nemojte dodirivati narančasti štitnik igle.



Priprema za injiciranje

1. korak - Prikupite pribor za injekciju



2. korak - Izvadite lijek iz hladnjaka i pričekajte 30 minuta

Prije injiciranja držite napunjenu brizgalicu u kutiji 30 minuta na sobnoj temperaturi (od 20 °C do 25 °C).

- **Nemojte** je zagrijavati ni na koji drugi način. Primjerice, **nemojte** je zagrijavati u mikrovalnoj pećnici, u vrućoj vodi ili držati blizu drugih izvora topline.
- Čuvajte lijek podalje od svjetlosti ili izravne sunčeve svjetlosti.



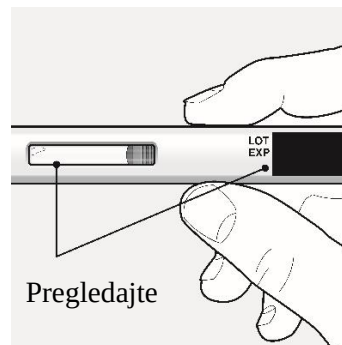
3. korak - Izvadite napunjenu brizgalicu iz kutije i pregledajte je

Provjerite ima li na napunjenoj brizgalici kakvih oštećenja.

Provjerite rok valjanosti (EXP).

Pregledajte tekućinu kroz prozorčić za provjeru.

- Normalno je vidjeti male mjehuriće zraka u tekućini.
- Tekućina treba biti bistra i bezbojna do žućkasta.
- Lijek se **ne smije** primijeniti ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.



Injiciranje lijeka napunjenom brizgalicom

4. korak - Odaberite mjesto za injiciranje

Vi ili Vaš njegovatelj možete injicirati lijek u prednji dio bedra ili donji dio trbuha (abdomena).

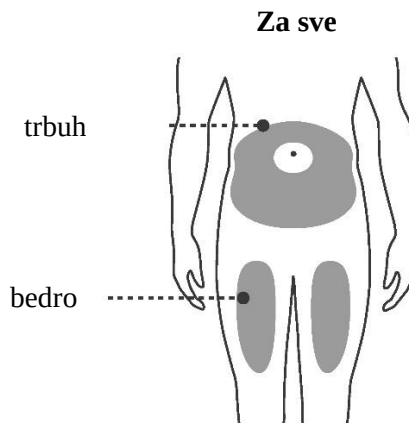
Njegovatelj ili zdravstveni radnik mogu Vam injicirati lijek i u stražnji dio nadlaktice.

Nemojte sami pokušavati injicirati lijek u nadlakticu.

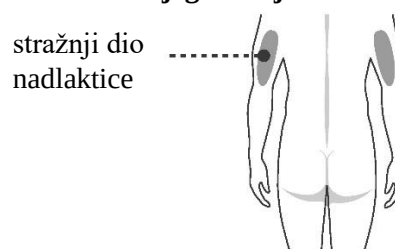
Za svaku injekciju odaberite mjesto primjene koje je najmanje 3 cm udaljeno od mjesta u koje ste prethodno injicirali lijek.

Nemojte injicirati:

- u područje unutar 5 cm od pupka
- u područja gdje je koža crvena, topla, osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, ljuskava ili tvrda
- u ožiljke ili u područja gdje je koža oštećena, promijenjene boje ili tetovirana
- kroz odjeću.



Samo za njegovatelje ili zdravstvene radnike

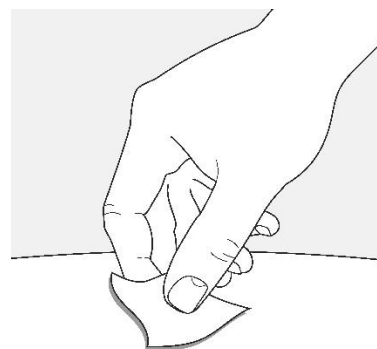


5. korak - Operite ruke i očistite mjesto za injiciranje

Dobro operite ruke sapunom i vodom.

Očistite mjesto za injiciranje alkoholnim tupferom ili sapunom i vodom. Pričekajte da se osuši na zraku.

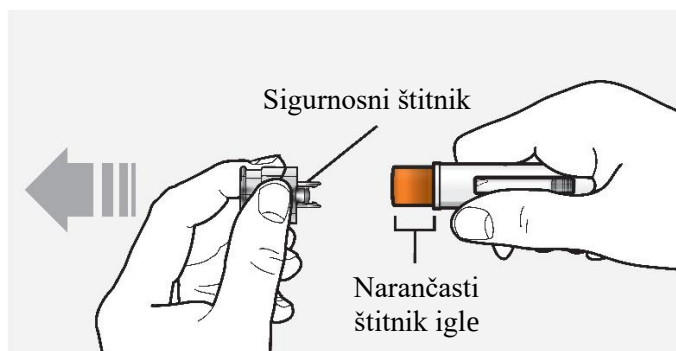
Nemojte dodirivati očišćeno mjesto prije injiciranja.



6. korak - Skinite zatvarač

Jednom rukom uhvatite tijelo brizgalice, a drugom pažljivo povucite prozirni zatvarač ravno s brizgalice. Narančasti štitnik igle sada je otkriven, a igla je skrivena ispod njega.

- Bacite prozirni zatvarač.
- **Nemojte** dodirivati iglu ni prstom pritiskati narančasti štitnik igle.



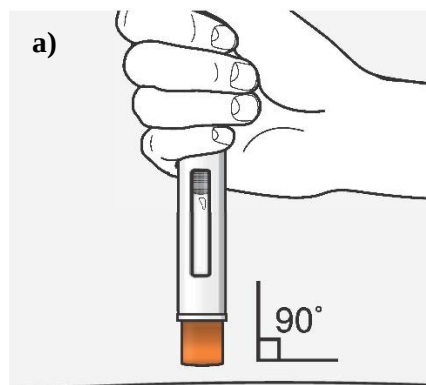
- **Nemojte** vraćati zatvarač na napunjenu brizgalicu. Tako biste mogli prerano istisnuti lijek ili oštetiti napunjenu brizgalicu.

7. korak - Injiciranje

Injicirajte lijek napunjenom brizgalicom slijedeći korake na slikama **a, b, c i d**.

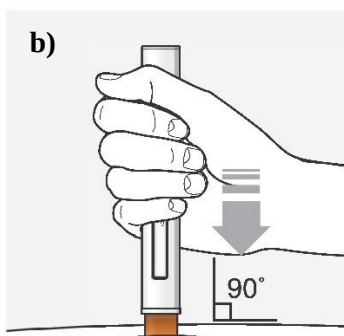
Prilikom injiciranja pritisnite i držite brizgalicu 10 sekundi sve dok narančasti klip ne ispuni prozorčić za provjeru. Možete čuti prvi „klik” na početku injiciranja i drugi „klik” po završetku injiciranja. To je normalno.

Nemojte pomicati napunjenu brizgalicu ni mijenjati njezin položaj nakon što injekcija započne.



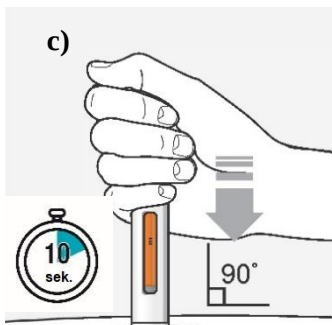
Namjestite napunjenu brizgalicu na mjesto za incijiranje

- Postavite narančasti štitnik igle ravno na kožu (pod kutom od 90 stupnjeva).
- Pobrinite se da vidite prozorčić za provjeru.



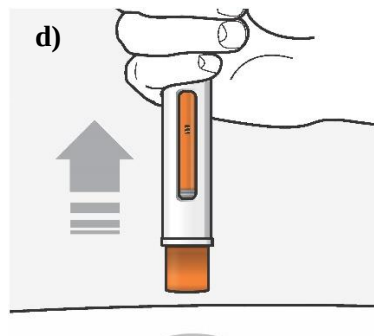
Čvrsto pritisnite brizgalicu prema dolje i držite.

- Možda ćete odmah čuti **prvi „klik”**, što je znak da je injiciranje započelo.
- Narančasti klip pomicat će se prema dolje u prozorčiću za provjeru.



Držite brizgalicu čvrsto pritisnutom oko 10 sekundi.

- Narančasti klip ispunit će prozorčić za provjeru.
- Možda ćete čuti **drugi „klik”** po završetku injiciranja.



Nakon završetka injiciranja podignite brizgalicu ravno gore.

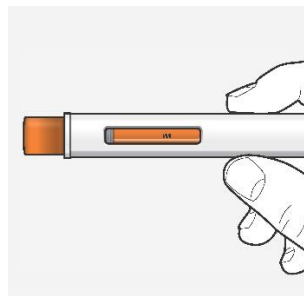
- Narančasti štitnik igle pomaknut će se prema dolje, prekriti iglu i zaključati se u tom položaju.

8. korak - Pregledajte prozorčić za provjeru

Pregledajte prozorčić za provjeru kako biste se bili sigurni da ste injicirali sav lijek.

Ako narančasti klip nije do kraja ispunio prozorčić za provjeru, možda niste primili cijelu dozu.

Ako se to dogodi ili ako imate bilo kakvih drugih nedoumica, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku.



Prije injiciranja

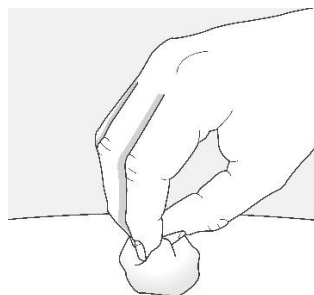


Nakon injiciranja

9. korak - Pregledajte mjesto injiciranja

Na mjestu injiciranja može se pojaviti mala količina krvi ili tekućine. To je normalno.

Po potrebi pritisnite komad pamučne vate ili gaze na to područje i stavite mali flaster.



10. korak – Bacite upotrijebljenu brizgalicu

Odložite upotrijebljenu brizgalicu u **spremnik za odlaganje oštih predmeta** otporan na probijanje odmah nakon uporabe.

Nemojte baciti brizgalicu u kućni otpad.



Smjernice za odlaganje

Pun spremnik zbrinite sukladno uputama zdravstvenog radnika ili ljekarnika.

Nemojte reciklirati upotrijebljeni spremnik za odlaganje oštih predmeta.