

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Wainzua 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg eplontersen (sem eplontersen natríum) í 0,8 ml lausn.

Hver ml inniheldur 56 mg eplontersen (sem eplontersen natríum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða gul lausn (sýrustig u.þ.b. 7,4 og osmólalstyrkur 250 til 330 mOsm/kg).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Wainzua er ætlað til meðferðar við arfgengum transtýretín mýlildissjúkdómi (ATTRv) hjá fullorðnum sjúklingum með fjöltaugakvilla af stigi 1 eða stigi 2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun lyfsins og eftirlit á að vera undir umsjón læknis með reynslu af meðferð sjúklinga með arfgengt transtýretín-miðlað mýlildi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af eplontersen er 45 mg einu sinni í mánuði.

Gjöf A-vítamíns á bilinu 2.500 a.e. til 3.000 a.e. á dag en ekki umfram það er ráðlögð hjá sjúklingum sem fá meðferð með Wainzua (sjá kafla 4.4).

Meðferð á að hefja eins fljótt og mögulegt er eftir að einkenni koma fram (sjá kafla 5.1).

Ákvörðun um að halda áfram meðferð hjá þeim sjúklingum þar sem sjúkdómurinn ágerist í fjöltaugakvilla af stigi 3 skal tekin af læknum byggð á mati á heildarávinningi og áhættu.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Wainzua gleymist á að gefa næsta skammt eins fljótt og mögulegt er. Hefja skal lyfjagjöf að nýju með mánaðar millibili frá dagsetningu síðasta skammts; ekki má gefa tvöfaldan skammt.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarahraði [eGFR] ≥ 45 til < 90 ml/mín./1,73 m²). Eplontersen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með eGFR < 45 ml/mín./1,73 m² eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2) og á aðeins að nota hjá þessum sjúklingum ef ætlaður klínískur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Eplontersen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulaga skerta lifrarstarfsemi og á aðeins að nota hjá þessum sjúklingum ef ætlaður klínískur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar sem gangast undir lifrarígræðslu

Öryggi og verkun Wainzua hefur ekki verið metið hjá sjúklingum sem gangast undir lifrarígræðslu. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Wainzua hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Wainzua er til notkunar undir húð. Wainzua er áfylltur lyfjapenni til notkunar í eitt skipti.

Fyrsta inndælingin sem sjúklingur eða umönnunaraðili framkvæmir á að fara fram undir handleiðslu heilbrigðisstarfsmanns með viðeigandi hæfni. Sjúklingar og/eða umönnunaraðilar eiga að fá þjálfun í gjöf Wainzua undir húð.

Áfyllta lyfjapennann á að taka úr kæli minnst 30 mínútum fyrir notkun og láta hann ná stofuhita fyrir inndælingu. Ekki skal nota aðrar aðferðir til að hita hann upp.

Lausnina á að skoða fyrir notkun. Lausnin á að vera litlaus eða gul. Ekki á að nota hana ef hún er skýjuð eða inniheldur aðskotaagnir eða ef litur er óeðlilegur fyrir gjöf.

Ef sjúklingurinn gefur sér sjálfur lyfið á að gefa Wainzua með inndælingu í kvið eða ofarlega á læri. Ef umönnunaraðili gefur lyfið má einnig gefa það í aftanverðan upphandlegg.

Wainzua á ekki að gefa þar sem húðin er marín, aum, rauð eða hörð, í ör eða skaddaða húð og forðast á svæðið í kringum nafla.

Ítarlegar leiðbeiningar fyrir gjöf með áfyllta lyfjapennanum eru í notkunarleiðbeiningunum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

A-vítamínskortur

Byggt á verkunarhætti er gert ráð fyrir að Wainzua dragi úr A-vítamín gildi (retínól) í sermi niður fyrir eðlileg mörk (sjá kafla 5.1). Gildi A-vítamíns í sermi sem er undir neðri mörkum eðlilegra gilda á að leiðrétta og öll teikn og einkenni frá augum sem tengjast A-vítamínskorti á að meta áður en meðferð með Wainzua er hafin.

Sjúklingar sem fá Wainzua eiga að taka inn A-vítamínuppbót sem nemur u.þ.b. 2.500 a.e. (konur) til 3.000 a.e. (karlar) en ekki umfram það á dag til að draga úr hugsanlegri hættu á einkennum frá augum vegna A-vítamínskorts. Ráðlagt er að láta augnlækni meta sjúkling ef einkenni frá augum samræmast A-vítamínskorti, þ.m.t. minnkuð nætursjón eða náttblinda, viðvarandi augnþurrkur, bólga í augum, glærubólga eða -sár, þykkun glæru eða gatmyndun á glæru.

Á fyrstu 60 dögum meðgöngu getur of hátt eða of lágt gildi A-vítamíns tengst aukinni hættu á vansköpun fósturs. Þess vegna á að útiloka þungun áður en meðferð hefst og konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.6). Ef þungun er fyrirhuguð á að hætta meðferð með Wainzua og A-vítamínuppbót og hafa eftirlit með gildi A-vítamíns í sermi og gæta þess að gildin séu orðin eðlileg á ný áður en getnaður er reyndur.

Ef ófyrirhuguð þungun verður á að hætta notkun Wainzua. Vegna langs helmingunartíma eplontersens (sjá kafla 5.2) getur A-vítamínskortur jafnvel komið fram eftir að meðferð er hætt. Ekki er hægt að ráðleggja hvort halda eigi meðferð með A-vítamínuppbót áfram eða hætta henni á fyrsta þriðjungi ófyrirhugaðrar meðgöngu. Ef gjöf A-vítamíns er haldið áfram á dagskammtur ekki að vera meiri en 3.000 a.e. á dag þar sem upplýsingar til stuðnings stærri skömmtum liggja ekki fyrir. Síðan á að hefja gjöf A-vítamíns aftur með 2.500 a.e. til 3.000 a.e. á dag á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu ef gildi A-vítamíns í sermi er ekki orðið eðlilegt, vegna aukinnar hættu á A-vítamínskorti á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Ekki er þekkt hvort A-vítamínuppbót á meðgöngu sé nægileg til að koma í veg fyrir A-vítamínskort ef þunguð kona heldur áfram að fá Wainzua. Þó er ólíklegt að A-vítamínuppbót á meðgöngu sem er meiri en 3.000 a.e. á dag leiðrétti gildi retínóls í sermi vegna verkunarháttar eplontersens og hún getur verið skaðleg móður og fóstur.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

In vitro rannsóknir benda til þess að eplontersen sé hvorki hvarfefni eða hemill flutningspróteina, milliverki ekki við lyf sem eru mikið próteinbundin í plasma og sé hvorki hemill né virkir CYP ensíma.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Wainzua dregur úr plasmagildi A-vítamíns sem gegnir afar mikilvægu hlutverki fyrir eðlilegan þroska fósturs. Ekki er þekkt hvort A-vítamínuppbót sé nægjanleg til að draga úr hættu fyrir fóstur (sjá kafla 4.4). Þess vegna á að útiloka þungun áður en meðferð með Wainzua er hafin og konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn.

Ef þungun er fyrirhuguð á að hætta meðferð með Wainzua og A-vítamínuppbót og fylgjast á með sermisgildi A-vítamíns og það á að hafa náð eðlilegu gildi áður en getnaður er reyndur (sjá kafla 4.4). Gildi A-vítamíns í sermi getur haldist lágtlengur en í 15 vikur eftir síðast skammt meðferðarinnar.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun eplontersens hjá þunguðum konum. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eiturveðir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegrar hættu á vansköpun vegna ójafnvægis á gildi A-vítamíns á hvorki að nota Wainzua á meðgöngu né hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvörn. Ef þungun verður á að fylgjast náið með fósttri og gildi A-vítamíns, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort eplontersen/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Wainzua.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eplontersens á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknunum komu engin áhrif fram á frjósemi hjá karl- og kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eplontersen hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar við meðferð með eplonterseni voru lækun á gildi A-vítamíns (97% sjúklinga) og uppköst (9% sjúklinga).

Tafla með aukaverkunum

Upplýsingar um öryggi endurspegla útsetningu fyrir Wainzua hjá 144 sjúklingum með fjöltaugakvilla af völdum ATTRv (ATTRv-PN) sem fengu eplontersen samkvæmt slembivali og sem fengu minnst einn skammt af eplonterseni. 130 sjúklingar luku meðferð með eplonterseni eftir 85 vikur. Meðalmeðferðarlengd var 541 dagar (á bilinu: 57 til 582 dagar).

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun. Innan hvers líffæraflokks er kjörheitum raðað eftir minnkandi tíðni og síðan eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá við notkun Wainzua

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Meltingarfæri	Uppköst	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Roði á stungustað	Algengar
	Verkur á stungustað	Algengar

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
	Kláði á stungustað	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Lækkað gildi A-vítamíns	Mjög algengar*

* Byggt á rannsóknaniðurstöðum sem sýna A-vítamín undir neðri mörkum eðlilegra gilda á rannsóknartímanum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er við ofskömmtnun eplontersens. Við ofskömmtnun á að veita stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf sem verka á taugakerfið, ATC-flokkur: N07XX21.

Verkunarháttur

Eplontersen er N-acetyl-galaktósamín (GalNAc) tengt 2'-O-2-metoxýetýl-breytts blendings „gapmer“ tjáningarhindra (ASO) með blandaðri uppistöðu sem samanstendur af fosfórtíóati og fosfatdíester millinúkleótíðtengslum. GalNAc tengingin gerir markvissa dreifingu ASO til lifrarfrumna mögulega. Sértæk binding eplontersens við transtýretín mRNA í lifrarfrumum veldur niðurbroti transtýretín mRNA, bæði stökkbreytts og af villigerð (eðlilegu). Það kemur í veg fyrir myndun transtýretín próteins í lifur sem veldur verulegri lækkun á gildi próteinsins transtýretíns bæði stökkbreytts og af villigerð sem lifrin seytir út í blóðrás.

Lyfhrif

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með ATTRv-PN sem fengu eplontersen kom lækkun á þéttni transtýretíns í sermi í ljós við fyrsta mat (viku 5) og þéttni transtýretíns hélt áfram að lækka út viku 35. Viðvarandi lækkun á þéttni transtýretíns sást allan meðferðartímann (85 vikur). Meðalgildi fyrir hlutfallslækkun transtýretíns í sermi frá upphafsgildi var 82,1% (11,7) í viku 35, 83,0% (10,4) í viku 65 og 81,8% (13,4) í viku 85 við meðferð með eplonterseni. Sambærileg lækkun frá upphafsgildi á þéttni transtýretíns í sermi kom fram óháð kyni, kynþætti, aldri, landsvæði, líkamsþyngd, stöðu hjartavöðvakvilla, fyrri meðferð, stöðu Val30Met stökkbreytingar, sjúkdómsstigi og klínískri greiningu ættgengs mýlildis hjartavöðvakvilla við upphaf.

Transtýretín er burðarprótein fyrir retínól bindiprótein 4 sem er aðalburðarprótein A-vítamíns (retínóls). Þess vegna er gert ráð fyrir að lækkað gildi transtýretíns í plasma verði til þess að gildi retínóls í plasma verði undir neðri mörkum eðlilegra gilda.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi eplontersens var metið í slembaðri, fjölsetra opinni rannsókn (NEURO-TTRansform) hjá 168 fullorðnum sjúklingum með ATTRv-PN. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 6:1 og fengu inndælingu með eplontersen 45 mg undir húð á 4 vikna fresti (N=144) eða inotersen 284 mg vikulega (N=24) sem samanburðarhópur. Af 144 sjúklingum sem fengu eplontersen samkvæmt slembivali luku 140 (97,2 %) sjúklingar meðferðinni eftir 35 vikur, 135 (93,8%) luku meðferðinni eftir 65 vikur.

Utankomandi lyfleysusamanburðarhópur samanstóð af sjúklingum sem fengu lyfleysu í lykilrannsókn með inoterseni (NEURO-TTR): slembuð, tvíblind fjölsetra klínísk samburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með ATTRv-PN. Sá hópur fékk inndælingu með lyfleysu undir húð vikulega. Í báðum rannsóknunum var sama hæfisviðmiðun.

Eiginleikar hjá eplontersen hópnun og utanaðkomandi lyfleysuhópnum voru yfirleitt svipaðir og reiknað var með hugsanlegu ójafnvægi á lykileiginleikum við upphaf (Val30Met staða stökkbreytingar, sjúkdómsstig, og fyrri meðferð) í fyrirframskilgreindri tölfræðigreiningu.

Hjá 144 sjúklingum sem fengu eplontersen samkvæmt slembivali var miðgildi aldurs við upphaf 51,5 ár (á bilinu 24 til 82), 30,6% voru ≥ 65 ára og 69,4% sjúklinga voru karlar. Tuttugu (20) mismunandi afbrigði transtýretíns komu fram: 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%) og önnur (24,3%, þ.m.t. Ala97Ser (15%)). Við upphaf var 79,9% sjúklinga með sjúkdóm af stigi 1 (þurfa ekki á aðstoð að halda við gang, vægur skyn-, hreyfi- og ósjálfráður taugakvilli í fótleggjum), 20,1% voru með sjúkdóm af stigi 2 (aðstoð við gang nauðsynleg; meðalmikil skerðing í hand- og fótleggjum og búk) og enginn var með sjúkdóm af stigi 3. 69,4% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með tafamidisi eða diflunisali.

Við greiningu í viku 66 voru aðalendapunktur hlutfallsbreyting frá upphafsgildi transtýretíns í sermi í viku 65, breyting á mNIS+7 skori frá upphafsgildi og breyting frá upphafsgildi á Norfolk QoL-DN heildarskori í viku 66, allar niðurstöður fengust við samanburð á eplontersen og lyfleysu.

mNIS+7 er hlutlægt mat á taugakvilla og samanstendur af samsettu skori NIS og mNIS +7. Í útgáfu mNIS+7 sem var notuð í rannsókninni, mælir NIS á hlutlægan máta röskun á starfsemi heilataugar, vöðvastyrk, viðbrögð og skynjun, og mNIS +7 metur hjartslátt við djúpöndun, meginlegt próf á skynfærum (snerting-prýstingur og hiti-verkur) og raflífeðlisfræði útlægra tauga. Gilduð útgáfa af mNIS+7 skori í rannsókninni var á bilinu -22,3 til 346,3 stig þar sem hærri skor bendir til alvarlegrar sjúkdóms.

Í Norfolk QoL-DN spurningarlistanum metur sjúklingurinn taugakvilla huglægt samkvæmt eftirfarandi skiptingu: líkamlegt heilsufar/taugakvilli sem tengist stórum taugaþráðum, athafnasemi daglegs lífs, einkenni, taugakvilli sem tengist litlum taugaþráðum, og taugakvilli í ósjálfráða taugakerfinu. Útgáfa Norfolk QoL-DN sem var notuð í rannsókninni var með stig á bilinu -4 til 136 stig, þar sem hærri skor gefur til kynna meiri skerðingu.

Aðrir aukaendapunktur voru formlega prófaðir stigskipt í greiningu í viku 66 og fólu í sér breytingu á einkennum taugakvilla frá upphafsgildi og breytingaskori, í líkamlega hluta samantektarskors stuttrar heilsukönnunar með 36 atriðum (short form 36-item health survey) (útgáfa 2), á PND skori (skor fyrir fötlun vegna fjöltaugakvilla) og næringarástands (breyttur líkamsþyngdarstuðull).

Meðferð með eplontersen í NEURO-TTRransform rannsókninni sýndi fram á tölfræðilega marktækar framfarir fyrir alla endapunkta í viku 35 og viku 66 (sjá töflu 2) samanborið við utanaðkomandi lyfleysuhópinn (öll $p < 0,0001$).

Tafla 2: Samantekt á klínískum verkunarniðurstöðum í NEURO-TTTransform rannsókninni

Greining/enda-punktur	Meðalgildi (SD)		Breyting á LSM/hlutfallsbreyting frá upphafsgildi, (áætluð SE) [95% CI]		Mismunur á LSM m.t.t. eplontersen-lyfleysu* [95% CI]	p-gildi
	Lyfleysa*	Eplontersen	Lyfleysa*	Eplontersen		
Greiningarhópur m.t.t. öryggis	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>Transtýretín í sermi, g/L¹</i>						
Upphafsgildi	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Vika 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
Vika 65	0,14 (0,04)	0,04 (0,02)	-10,2% (2,2) [-14,43; -5,87]	-80,2% (1,8) [-83,75; -76,72]	-70,1% [-75,02; -65,15]	p < 0,0001
<i>mNIS+7 samsett skor¹</i>						
Upphafsgildi	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Vika 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
Vika 66	96,6 (50,2)	79,7 (44,9)	26,3 (2,6) [21,32; 31,38]	3,2 (2,5) [-1,75; 8,18]	-23,1 [-29,26; -17,01]	p < 0,0001
<i>Norfolk QOL-DN heildarskor¹</i>						
Upphafsgildi	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Vika 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
Vika 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
Heildargreiningar-hópur	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Einkenni taugakvilla og breyting á skori, vika 66 ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Skor fyrir líkamlega þætti í stuttri heilsukönnun með 36 atriðum(short form 36 item health survey), vika 65 ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Breyttur líkamsþyngdar-stuðull, vika 65 ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Utanaðkomandi lyfleysuhópur úr annarri slembaðri samanburðarrannsókn (NEURO-TTR).

¹ Samkvæmt ANCOVA með aðferð sem notast við marghliða tilreikning (reference-based multiple imputation) fyrir upplýsingar sem vantar, aðlagð eftir vægi áhættuskors (propensity score weights) með föstum flokkaáhrifum fyrir meðferð, tíma, samspil meðferðar eftir tíma, sjúkdómsstig, Val30M stökkbreytingu, fyrri meðferð, fastar skýribreytur fyrir upphafsgildi og samspil upphafsgildis eftir tíma. Í aðferð sem notast við marghliða tilreikninga er notast við tilreikning vegna upplýsinga sem vantar hjá lyfleysuhópnum og upplýsinga sem vantar hjá eplontersen hópnum á meðferðartímanum fyrir hvorn meðferðarhóp og gengið út frá

forsendunum tilviljanakennds brottfalls (missing at random). Fyrir sjúkling í eplontersen hópnum sem hætti meðferðinni voru gögn sem vantar tilreiknuð út frá lyfleysuhópnum.

² Byggt á MMRM aðlöguðu eftir vægi áhættuskors með föstum flokkaáhrifum fyrir meðferð, tíma, samspil meðferðar eftir tíma (treatment-by-time interaction), sjúkdómsstig, Val30M stökkbreytingu, fyrri meðferð, fastar skýribreytur fyrir upphafsgildi og samspil upphafsgildis eftir tíma (baseline by time interaction). ANCOVA = greining á breytum; CI = öryggisbil; LSM = meðaltal minnstu fervika; MMRM = líkan með blönduðum áhrifum fyrir endurteknar mælingar; mNIS+7 = aðlagð taugakvilla-skerðingarskor (modified neuropathy impairment score) +7; N = fjöldi þátttakenda í hóp; Norfolk QoL-DN = Norfolk lífsgæði – spurningalisti vegna taugakvilla af völdum sykursýki; SD = staðalfrávik; SE = staðalskekkja.

Aukaendapunktur breytinga frá upphafsgildi á PND skori í viku 65 var tölfræðilega marktækt hagstætt eplonterseni ($p=0,02$). Framfarir með tilliti til PND skors frá upphafsgildi urðu hjá fleiri sjúklingum í eplontersen hópnum en í utanaðkomandi lyfleysuhóp (5,7% og 3,4%) og færri sjúklingar í eplontersen hópnum upplifðu versnun frá upphafsgildi miðað við utanaðkomandi lyfleysuhóp (12,8% og 22,0%).

Framfarir hjá sjúklingum sem fengu eplontersen voru svipaðar og í lyfleysuhópnum með tilliti til minnkaðrar þéttni transtýretíns í sermi, mNIS+7 samsetts skors og Norfolk QoL-DN heildarskors hjá öllum undirhópum þ.m.t. aldur, kyn, kynþáttur, landsvæði, Val30Met staða stökkbreytingar, staða hjartavöðvakvilla, klínískri greiningu ættgengs mýlildis hjartavöðvakvilla við upphaf og sjúkdómsstig.

Í lok meðferðar með eplonterseni í viku 85 var minnkuð þéttni transtýretíns og áhrif sem sáust í mNIS+7 samsettum skorum voru viðvarandi og meðalheildarskor Norfolk QoL-DN hélst stöðugt.

Mótefnamyndun

Eftir 84 vikna meðferð (miðgildi meðferðarlengdar 561 dagar (80 vikur), á bilinu: 57 til 582 dagar) í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með ATTRv-PN mynduðu 58 sjúklingar (40,3%) mótefni gegn lyfinu sem kemur fram við meðferðina (ADA). Mótefni gegn eplonterseni hafa tilhneigingu til að vera viðvarandi og koma seint fram (miðgildi upphafs 223 dagar) og með lágan títra (miðgildi hámarkstíttra 200). Hjá sjúklingum sem reyndust jákvæðir fyrir mótefnum gegn eplonterseni voru engin klínísk áhrif sem skipta máli á verkun, öryggi, lyfjahvörf eða lyfhrif eplontersens.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á eplonterseni hjá öllum undirhópum barna við meðferð á transtýretín mýlildi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf Wainzua voru metin með því að mæla þéttni eplontersens í plasma eftir gjöf stakra og endurtekinna skammta undir húð (á 4 vikna fresti) hjá heilbrigðum einstaklingum og endurtekinna skammta (á 4 vikna fresti) hjá sjúklingum með ATTRv-PN.

Frásög

Eftir gjöf undir húð frásogast eplontersen hratt út í blóðrás og hámarksplasmaþéttni er náð eftir u.þ.b. 2 klst. samkvæmt þýðismati. Samkvæmt þýðismati var hámarksþéttni (C_{max}) við jafnvægi 0,218 µg/ml, lággildi (C_{trough}) 0,0002 µg/ml og flatarmál undir ferli (AUC_{τ}) 1,95 µg klst./ml eftir 45 mg á 4 vikna fresti hjá sjúklingum með ATTRv-PN. Engin uppsöfnun eplontersens sást í plasma við C_{max} og AUC eftir endurtekna skammta (á 4 vikna fresti). Uppsöfnun var við C_{trough} , og jafnvægi var náð eftir u.þ.b. 17 vikur.

Dreifing

Eplontersen er mikið próteinbundið í plasma hjá mönnum (> 98%). Samkvæmt þýðismati er miðlægt dreifingarrúmmál 12,9 lítrar og útlægt dreifingarrúmmál er 11.100 lítrar. Gert er ráð fyrir að dreifing eplontersens sé aðallega til lifrar og nýrnabarkar eftir gjöf undir húð.

Umbrot

Eplontersen umbrotnar fyrir tilstilli innrænna- og útrænna kjarnsýrukljúfa í stutta fákirnishluta í mismunandi stærð, aðallega í lifur. Engin meiriháttar umbrotsefni voru í blóðrás hjá mönnum. Lyf sem eru fákirni, þ.m.t. eplontersen, umbrotna ekki fyrir tilstilli CYP ensíma.

Brotthvarf

Brotthvarf eplontersens er aðallega með umbrotum og síðan útskilnaði stuttra fákirna sem eru umbrotsefni, um nýru. Meðalhlotfall óbreytts ASO við útskilnað um nýru var innan við 1% af gefnum skammti innan 24 klst. Lokahelmingunartími er u.þ.b. 3 vikur samkvæmt þýðismati.

Línulegt/ólínulegt samband

C_{max} og AUC fyrir eplontersen sýndu aukningu sem var lítið eitt meiri en í réttu hlutfalli við skammta eftir staka gjöf undir húð í skömmum á bilinu 45 til 120 mg (þ.e. 1 til 2,7 faldur ráðlagður skammtur) hjá heilbrigðum sjálfboðliðum.

Sérstakir hópar

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er ólíklegt að líkamsþyngd, kyn, kynþáttur og staða Val30Met stökkbreytingar hafi klínískt áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir eplontersen. Í sumum tilvikum var endanlegt mat takmarkað þar sem skýribreytur voru takmarkaðar vegna lítills fjölda.

Aldraðir

Enginn heildarmunur á lyfjahvörfum kom í ljós hjá fullorðnum og öldruðum (≥ 65 ára) sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf eplontersens. Þýðisgreining á lyfjahvörfum og lyfhrifum sýndi ekki fram á klínískan mun sem skiptir máli á lyfjahvörfum og lyfhrifum eplontersens við vægt skerta og meðalskerta nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 45$ til < 90 ml/mín.). Eplontersen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með $eGFR < 45$ ml/mín. eða hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif skertrar lifrastarfsemi á eplontersen. Þýðisgreining á lyfjahvörfum og lyfhrifum sýndi ekki fram á klínískan mun á lyfjahvörfum og lyfhrifum eplontersens við vægt skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $\leq 1 \times ULN$ og ASAT $> 1 \times ULN$ eða heildarbilirúbín $> 1,0$ til $1,5 \times ULN$ og hvaða ASAT sem er). Eplontersen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $> 1,5$ til $3 \times ULN$ og hvaða ASAT sem er) eða verulega skerta lifrastarfsemi (heildarbilirúbín > 3 til $10 \times ULN$ og hvaða ASAT sem er) eða hjá sjúklingum sem hafa gengist undir lifrarígræðslu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eiturefnafræði

Endurtekin gjöf 24 mg/kg/viku af eplontersen í 13 vikur eða 25 mg/kg/mánuði í 9 mánuði hjá öpum dró úr gildi próteinsins transtýretíns í plasma um 69% og 52%, talið í sömu röð. Engar eiturefnafræðilega mikilvægar niðurstöður tengdar þessari lyfjafræðilegu hömlun á tjáningu transtýretíns komu fram.

Flest tilvik sem komu fram eftir endurtekna skammta undir húð í allt að 6 mánuði hjá músum og 9 mánuði hjá öpum voru ekki skaðleg og tengdust upptöku og uppsöfnun eplontersens í ýmsum frumugerðum í fjölda líffæra hjá öllum dýrategundum sem prófaðar voru þ.m.t einkjörnungum/stórátfrumum, þekjufrumum í nærpíplum nýrna, Kupffer frumum í lifur, og trafrumnaiferð í eitlum og á stungustöðum.

Í 13 vikna rannsókn á eiturverkunum var veruleg fækkun blóðflagna í tengslum við sjálfsprottna blæðingu hjá einum apa, sem lýsti sér sem margúll og depilblæðingar og sást við stærsta skammt sem prófaður var (24 mg/kg/viku). Svipuð tilvik komu ekki fram við NOAEL sem er 6 mg/kg/viku hjá öpum og samsvarar meira en 70 földu AUC hjá mönnum við ráðlagðan meðferðarskammt eplontersens.

Eiturverkanir á erfðaeefni/krabbameinsvaldandi áhrif

Eplontersen sýndi ekki eiturverkanir á erfðaeefni *in vitro* og *in vivo* og hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif hjá erfðabreyttum rasH2 músum.

Eiturverkanir á æxlun

Eplontersen hafði engin áhrif á frjósemi eða fósturvísis-fósturþroska hjá músum við allt að 38 faldan (miðað við jafngildan skammt hjá mönnum) til ráðlagðs 45 mg skammts á mánuði hjá mönnum. Eplontersen er ekki lyfjafræðilega virkt í músum. Þar af leiðandi nær rannsóknin eingöngu yfir efnafræðileg áhrif eplontersens. Hins vegar komu engin áhrif á frjósemi eða fósturvísis-fósturþroska fram hjá músum með músasértækri hliðstæðu eplontersens, sem tengdist > 90% hömlun á tjáningu transtýretín mRNA.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumdíhýdrógenfosfat díhýdrat
Vatnsfrítt dínatríumhýdrógenfosfat
Natríumklóríð
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Wainzua má geyma í upprunalegri öskju utan kælis í allt að 6 vikur við lægri hita en 30°C. Ef það er ekki notað innan 6 vikna á að farga því.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,8 ml sæft stungulyf, lausn í einnota sprautu úr gleri af tegund I með áfastri 27 gauge ½ tommu (12,7 mm) nál úr ryðfríu stáli, stífri nálarhlíf og silikonhúðuðum klóróbútýlgúmmítappa í áfylltum lyfjapenna.

Pakkning með einum einnota áfylltum lyfjapenna.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1875/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svåbjörk

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA****1. HEITI LYFS**

Wainzua 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
eplontersen

2. VIRK(T) EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg eplontersen (sem eplontersen natríum) í 0,8 ml.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: natríumdíhýdrógenfosfat díhýdrat, vatnsfrítt dínatríumhýdrógenfosfat, natríumklóríð, saltsýra, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Opnið hér

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1875/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Wainzua 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á ÁFYLLTAN LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Wainzua 45 mg
stungulyf
eplontersen
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml

6. ANNÆÐ

AstraZeneca

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Wainzua 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna eplontersen

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Wainzua og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Wainzua
3. Hvernig nota á Wainzua
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Wainzua
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Wainzua og við hverju það er notað

Eplontersen sem er virka efni Wainzua er tegund lyfs sem kallast tjáningarhindri.

Wainzua er notað hjá fullorðnum sem eru með taugaskemmdir í öllum líkamanum (fjöлтаugakvilli) af völdum arfgengs transtýretín mýlildis (ATTRv).

Hjá þeim sem eru með ATTRv er próteinið transtýretín gallað og brotnar auðveldlega, sem verður til þess að það hleypur í kekki og myndar svokallaðar mýlildis útfellingar sem safnast upp umhverfis eða innan tauga og annars staðar í líkamanum og hindrar þannig eðlilega starfsemi.

Wainzua dregur úr magni próteinsins transtýretíns sem framleitt er í lifur, sem leiðir til þess að minna er af transtýretíni í blóði til þess að mynda mýlildis útfellingar og þetta getur stuðlað að því að draga úr einkennum sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Wainzua

Ekki má nota Wainzua

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eplonterseni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú þarft á A-vítamínuppbót að halda meðan á meðferð með Wainzua stendur. Þetta lyf dregur úr magni A-vítamíns í blóði. Læknirinn athugar magn A-vítamíns áður en meðferð hefst.

- Læknirinn segir þér að **taka A-vítamínuppbót til inntöku daglega** meðan á meðferð stendur.

Einkenni lágs gildis A-vítamíns geta verið léleg sjón, sérstaklega á nóttunni, þurr augu, óskýr eða skýjuð sjón og bólga í augum (roði, verkur, aukin táramyndun eða annar vökvi, eða tilfinning um aðskotahlut í auga).

- **Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir sjónvandamálum** eða öðrum augnvandamálum meðan á notkun Wainzua stendur. Ef nauðsyn krefur vísar lækinn þér til augnlæknis til skoðunar.

Þú skalt staðfesta að þú sért ekki þunguð áður en meðferð með Wainzua hefst. Bæði of mikið og of lítið magn af A-vítamíni getur skaðað þroska fósturs. Konur sem geta orðið þungaðar **eiga að nota örugga getnaðarvörn** meðan á meðferð með Wainzua stendur (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“ síðar í fylgiseðlinum).

- Gildi A-vítamíns getur haldist lágt í meira en 15 vikur eftir síðasta skammt af Wainzua.
- **Láttu lækinn vita ef þungun er fyrirhuguð.** Lækinn segir þér að hætta að taka Wainzua og A-vítamínuppbót. Lækinn mun einnig ganga úr skugga um að A-vítamíngildi séu komin í eðlilegt horf áður en þú reynir að verða þunguð.
- **Láttu lækinn vita ef þú verður óvart þunguð meðan á meðferð stendur.** Lækinn segir þér að hætta að taka Wainzua. Á fyrstu 3 mánuðum meðgöngu gæti lækinn sagt þér að hætta að taka A-vítamínuppbót. Á síðustu 6 mánuðum meðgöngu gæti lækinn sagt þér að hefja töku á A-vítamínuppbót að nýju ef A-vítamíngildin eru ekki enn komin í eðlilegt horf, vegna aukinnar hættu á A-vítamínskorti síðustu 3 mánuði meðgöngu.

Börn og unglingar

Ekki á að nota Wainzua hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun þess hefur ekki verið staðfest hjá þessum hópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Wainzua

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Konur sem geta orðið þungaðar

Wainzua dregur úr magni A-vítamíns í blóði og A-vítamín er mikilvægt fyrir eðlilegan þroska fósturs (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“ hér á undan).

- Þú átt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Wainzua stendur ef þú ert kona sem getur orðið þunguð.
- Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðing um hentuga getnaðarvörn.
- Þú átt að staðfesta að þú sért ekki þunguð áður en meðferð með Wainzua er hafin.
- **Láttu lækinn vita ef þungun er fyrirhuguð eða ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur.** Lækinn ráðleggur þér þá að hætta notkun Wainzua.

Meðganga

Þú átt ekki að nota Wainzua ef þú ert þunguð.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort virka efni Wainzua skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Áður en meðferð hefst skaltu láta lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagið er fyrirhuguð. Lækinn gæti sagt þér að hætta notkun Wainzua.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Wainzua hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Lækinn segir þér hvort öruggt sé vegna sjúkdómsins að aka og nota vélar.

Wainzua inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 0,8 ml skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Wainzua

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 45 mg inndæling einu sinni í mánuði.

Wainzua er gefið með inndælingu undir húð. Inndælinguna má gefa á kviðsvæði eða ofarlega á læri. Ef umönnunaraðili eða heilbrigðisstarfsmaður gefur Wainzua má einnig gefa það í aftanverðan upphandlegg. Þú skalt ekki gefa lyfið þar sem húðin er marin, aum, rauð eða hörð, eða í ör eða í skaddaða húð. Forðast á að gef lyfið í svæðið í kringum nafla.

Þú ásamt lækningnum eða hjúkrunarfræðingi ákveðið hvort þú eigir að gefa Wainzua, umönnunaraðilinn eða heilbrigðisstarfsmaður. Þú eða umönnunaraðili þinn fáið þjálfun í því hvernig eigi að undirbúa lyfið og gefa inndælinguna á réttan hátt. Lestu notkunarleiðbeiningarnar vandlega áður en þú byrjar að nota áfyllta lyfjapennann (þær eru í sérstökum bæklingi).

Lækningurinn segir þér hve lengi þú átt að fá Wainzua. Ekki hætta meðferðinni fyrr en lækningurinn segir þér að gera það.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú gefur of mikið af lyfinu skaltu strax leita ráða hjá lækni eða fara á bráðamóttöku á sjúkrahúsi, jafnvel þótt þú sért ekki með nein einkenni. Þú skalt hafa öskjuna eða lyfjapennann meðferðis.

Ef gleymist að taka nota Wainzua

E þú gleymir skammti af Wainzua skaltu gefa næsta skammt eins fljótt og mögulegt er og halda síðan áfram með mánaðarlega inndælingu. Ekki á að gefa tvöfaldan skammt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lágt gildi A-vítamíns sem sést í blóðprófum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- uppköst
- roði, kláði og verkur á stungustað

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninginn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Wainzua

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á áfyllta lyfjapennanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.

Ef nauðsyn krefur má geyma Wainzua utan kælis við lægri hita en 30°C **í allt að 6 vikur** í upprunalegri öskju. Lyfi sem hefur ekki verið í kæli á að farga ef það er ekki notað innan 6 vikna.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Wainzua inniheldur

Virka innihaldsefnið er eplontersen. Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg eplontersen (sem eplontersen natríum) í 0,8 ml lausn.

Önnur innihaldsefni eru natríumdihýdrógenfosfat díhýdrat, vatnsfrítt dínatríumhýdrógenfosfat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Saltsýra og natríumhýdroxíð getur verið notað til að stilla sýrustig (sjá „Wainzua inniheldur natríum“ í kafla 2).

Lýsing á útliti Wainzua og pakkingastærðir

Wainzua er stungulyf, lausn (stungulyf) sem er tært, litlaust eða gult.

Wainzua fæst í pakkingu með einum einnota áfylltum lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR
Wainzua 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
(eplontersen)

Í þessum notkunarleiðbeiningum eru upplýsingar um hvernig eiga að standa að inndælingu með Wainzua 45 mg stungulyfi, lausn í áfylltum lyfjapenna.

Þú skalt lesa notkunarleiðbeiningarnar áður en þú notar áfyllta lyfjapennann í fyrsta skipti og alltaf þegar þú færð nýjan lyfjapenna. Þær gætu innihaldið nýjar upplýsingar. Þessar upplýsingar koma ekki í staðinn fyrir það sem heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur sagt þér um sjúkdóminn eða meðferðina.

Heilbrigðisstarfsmaðurinn á að sýna þér eða umönnunaraðilanum hvernig eigi að nota áfyllta lyfjapennann á réttan hátt. Ræðið við heilbrigðisstarfsmanninn ef þú eða umönnunaraðilinn eru með einhverjar spurningar.

Mikilvægar upplýsingar sem eru nauðsynlegar áður en þú byrjar að nota lyfjapennann

- Geymið Wainzua lyfjapennann í kæli við 2°C til 8°C í upprunalegri öskju þangað til rétt fyrir notkun. Ef þörf er á má geyma óopnaða öskju í stofuhita við allt að 30°C í allt að 6 vikur.
- Geymið lyfjapennann í öskjunni þangað til rétt fyrir notkun.
- Hver lyfjapenni inniheldur 1 skammt og hann má aðeins nota í 1 skipti.
- Skammturinn er eingöngu gefinn með inndælingu undir húð.

Ekki má nota lyfjapennann ef:

- hann hefur frosið.
- hann hefur dottið, skemmst eða ef það virðist sem átt hefur verið við hann.
- komið er fram yfir fyrningardagsetningu (EXP).

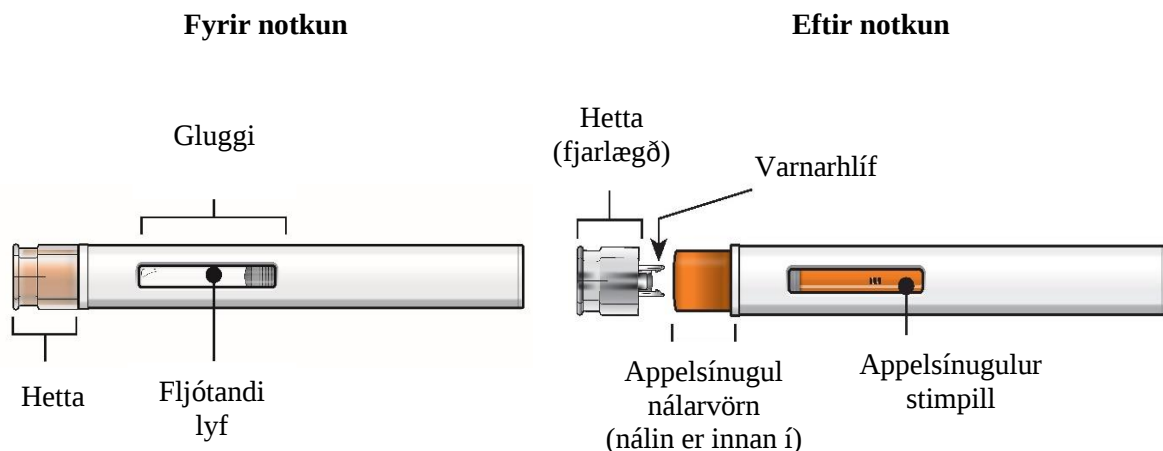
Ekki má deila lyfjapennanum með öðrum.

- Geymið lyfjapennann og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Áfyllti lyfjapenninn

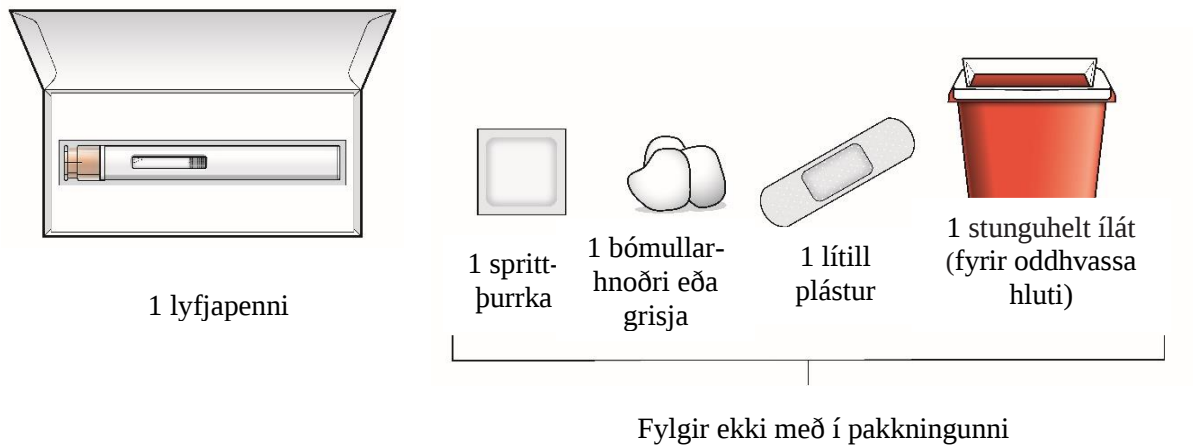
Ekki á að taka hettuna af fyrr en rétt áður en inndælingin er gefin.

Ekki má snerta appelsínugulu nálarvörnina.



Undirbúningur fyrir inndælingu

Skref 1 – Safnið saman því sem þarf fyrir inndælinguna



Skref 2 – Takið úr kæli og bíðið í 30 mínútur

Geymið áfyllta lyfjapennann í öskjunni í 30 mínútur við stofuhita 20°C til 25°C fyrir inndælinguna.

- **Ekki má** hita lyfið á annan hátt. Til dæmis **má ekki** hita það í örbylgjuofni, heitu vatni eða nálægt hitagjafa.
- Geymið fjarri ljósi eða beinu sólarljósi.



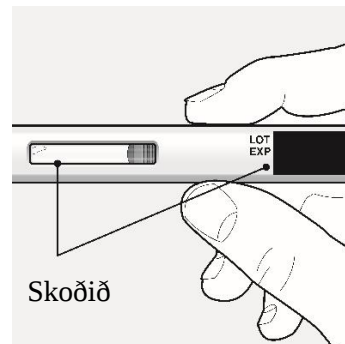
Skref 3 – Takið áfyllta lyfjapennann úr öskjunni og skoðið

Skoðið áfyllta lyfjapennann með tilliti til skemmda.

Athugið fyrningardagsetninguna (EXP).

Skoðið vökvann í gegnum gluggann.

- Það er eðlilegt að sjá litlar loftbólur í vökvannum.
- Vökvinn á að vera tær og litlaus eða aðeins gulur.
- **Ekki** nota lyfið ef vökvinn er skýjaður, litur óeðlilegur eða hann inniheldur sjáanlegar agnir.



Inndæling með áfyllta lyfjapennanum

Skref 4 – Veljið stungustað

Þú eða umönnunaraðilinn getið gefið lyfið með inndælingu í framanvert læri eða neðarlega á kvið.

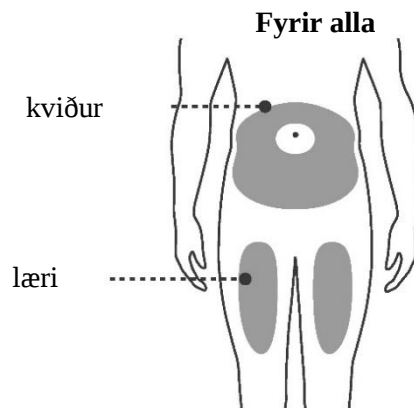
Umönnunaraðili eða heilbrigðisstarfsmaður getur einnig gefið lyfið með inndælingu í aftanverðan upphandlegg.

Ekki reyna að gefa þér inndælinguna í upphandlegg sjálf/-ur.

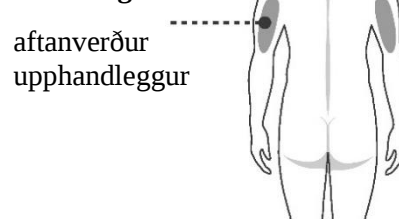
Fyrir hverja inndælingu er inndælingarstaður valinn sem er minnst 3 cm frá seinasta inndælingarstað.

Ekki á að gefa inndælinguna:

- á 5 cm svæði í kringum nafla.
- þar sem húðin er rauð, heit, aum, marin, flögnuð eða hörð.
- í ör, skaddaða húð, þar sem litur er óeðlilegur eða með húðflúri.
- í gegnum fatnað.



Eingöngu fyrir umönnunaraðila eða heilbrigðisstarfsmann

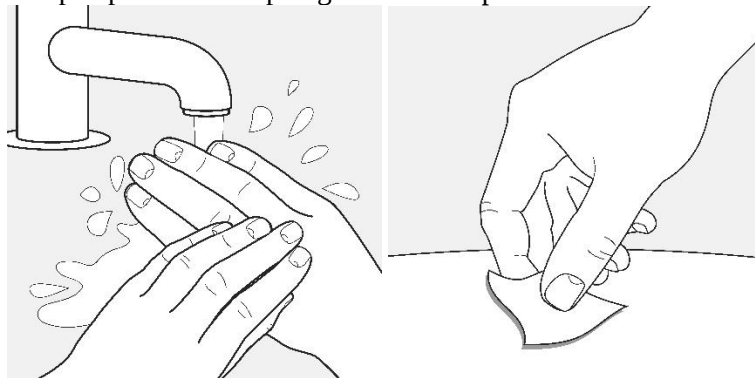


Skref 5 – Þvoið hendur og hreinsið inndælingarstaðinn

Þvoið hendur vandlega með sápu og vatni.

Hreinsið inndælingarstaðinn með sprittþurrku eða sápu og vatni. Látið þorna.

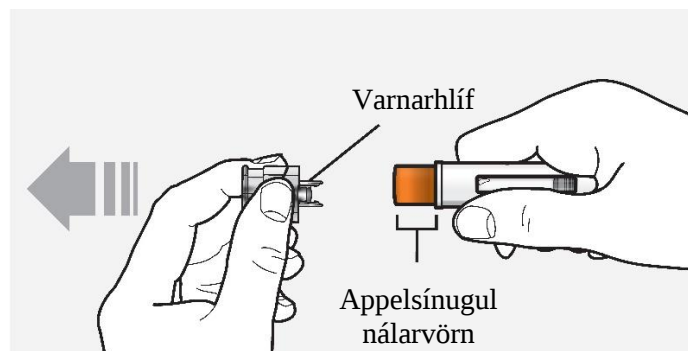
Ekki snerta hreinsaða svæðið fyrir inndælingu.



Skref 6 – Dragið hettuna af

Haldið um lyfjapennann með annarri hendi og dragið glæru hettuna gætilega af með hinni hendinni. Appelsínugula nálarvörnin er nú sýnileg og er nálin falin undir henni.

- Fleygið glæru hettunni.
- **Ekki** snerta nálina eða ýta á appelsínugulu nálarvörnina með fingrunum.



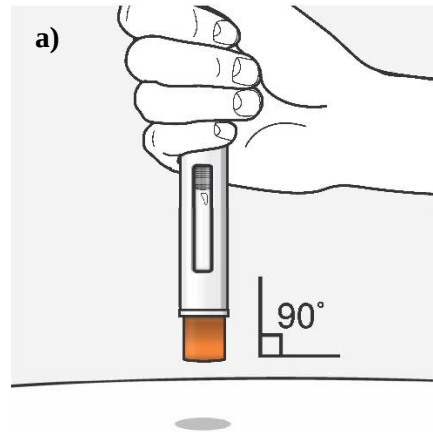
- **Ekki** setja hettuna aftur á áfyllta lyfjapennann. Það getur orðið til þess að lyfið komi of fljótt út eða eyðileggi áfyllta lyfjapennann.

Skref 7 – Inndæling

Gefið inndælinguna með áfyllta lyfjapennanum með því að fylgja skrefunum á myndum **a**, **b**, **c** og **d**.

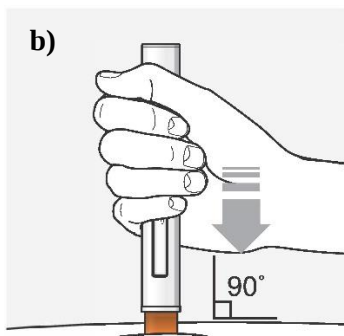
Þrýstið og haldið lyfjapennanum í 10 sekúndur við inndælinguna þangað til appelsínuguli stimpillinn fyllir gluggann. Fyrsti smellurinn gæti heyrst við upphaf inndælingarinnar og annar smellur í lok inndælingarinnar, það er eðlilegt.

Ekki hreyfa eða breyta staðsetningu áfyllta lyfjapennans þegar inndælingin er hafin.



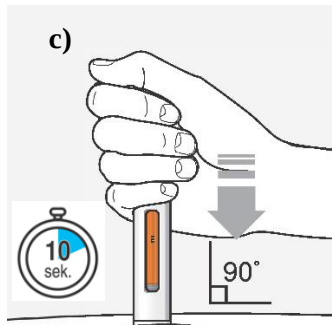
Staðsetning áfyllta lyfjapennans.

- Setjið appelsínugulu nálarvörnina beint á húðina (90 gráðu horn).
- Verið viss um að glugginn sé sjáanlegur.



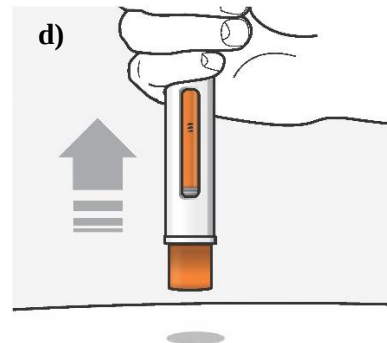
Þrýstið ákveðið niður og haldið.

- **Fyrsti smellurinn** gæti heyrst strax sem gefur til kynna að inndælingin er hafin.
- Appelsínuguli stimpillinn færir niður í gluggann.



Haldið niðri ákveðið í um 10 sekúndur.

- Appelsínuguli stimpillinn fyllir út í gluggann.
- **Seinni smellurinn** gæti heyrst í lok inndælingarinnar.



Þegar inndælingunni er lokið skal lyfta lyfjapennanum beint upp.

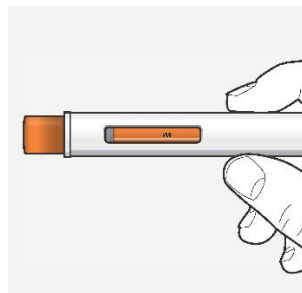
- Appelsínugula nálarvörnin rennur nú niður og lokast og umlykur nálina.

Skref 8 – Skoðið gluggann

Skoðið gluggann til að vera viss um að öllu lyfinu hafi verið dælt inn.

Ef appelsínugula stimpilstöngin fyllir ekki út í gluggann er ekki víst að fullur skammtur hafi verið gefinn.

Ef svo er eða ef önnur áhyggjuefni koma upp á að hafa samband við lækinn eða annan heilbrigðisstarfsmann.



Fyrir inndælingu

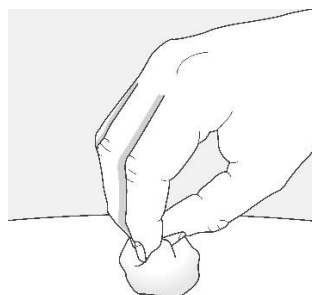


Eftir inndælingu

Skref 9 – Skoðið inndælingarstaðinn

Smá blóð eða vökvi getur verið á stungustaðnum, það er eðlilegt.

Þrýstið bómullarhnoðra eða grisju og setjið lítinn plástur á svæðið ef þörf krefur.



Skref 10 – Fargið notaða áfyllta lyfjapennanum

Setjið notaða lyfjapennann í stunguhelt **ílát fyrir oddhvassa hluti** strax eftir notkun.

Ekki fleygja lyfjapennanum með heimilissorpi.



Leiðbeiningar um förgun

Fargið ílátinu þegar það er orðið fullt samkvæmt leiðbeiningum heilbrigðisstarfsmanns eða lyfjafræðings.

Ekki endurnýta ílát fyrir oddhvassa hluti.