

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wainzua 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 45 mg di eplontersen (come eplontersen sodico) in 0,8 mL di soluzione.

Ogni mL contiene 56 mg di eplontersen (come eplontersen sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).

Soluzione limpida, da incolore a gialla (pH di circa 7,4 e osmolalità tra 250 e 330 mOsm/kg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Wainzua è indicato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (*hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*, ATTRv) in pazienti adulti con polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere prescritto e supervisionato da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da amiloidosi ereditaria da transtiretina.

Posologia

La dose raccomandata di eplontersen è di 45 mg somministrati mensilmente.

Per i pazienti trattati con Wainzua si consiglia un'integrazione di vitamina A compresa approssimativamente tra 2 500 UI e 3 000 UI al giorno, ma non superiore (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo l'insorgenza dei sintomi (vedere paragrafo 5.1).

La decisione di continuare il trattamento in quei pazienti la cui malattia progredisce allo stadio 3 della polineuropatia deve essere presa a discrezione del medico sulla base della valutazione complessiva del beneficio e del rischio.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose di Wainzua, la dose successiva deve essere somministrata il prima possibile. La somministrazione deve essere ripresa a intervalli mensili a partire dalla data dell'ultima dose; non deve essere somministrata una dose doppia.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] ≥ 45 e < 90 mL/min/1,73 m²). Eplontersen non è stato studiato nei pazienti con eGFR < 45 mL/min/1,73 m² o con malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2) e deve essere utilizzato in questi pazienti solo se il beneficio clinico atteso supera il potenziale rischio.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. Eplontersen non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa e deve essere utilizzato in questi pazienti solo se il beneficio clinico atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato

La sicurezza e l'efficacia di Wainzua non sono state valutate nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Wainzua nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Wainzua è per uso sottocutaneo. Wainzua è una penna preriempita esclusivamente monouso.

La prima iniezione somministrata dal paziente o da chi lo assiste deve essere eseguita sotto la supervisione di un operatore sanitario adeguatamente qualificato. I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere formati alla somministrazione sottocutanea di Wainzua.

La penna preriempita deve essere estratta dal frigorifero almeno 30 minuti prima dell'uso, in modo che raggiunga la temperatura ambiente prima dell'iniezione. Non devono essere utilizzati altri metodi di riscaldamento.

Ispezionare visivamente la soluzione prima dell'uso. La soluzione deve apparire da incolore a gialla. Non utilizzare se prima della somministrazione si osserva torbidezza, presenza di particolato o un'alterazione del colore.

In caso di autosomministrazione, Wainzua deve essere iniettato nell'addome o nella parte superiore della coscia. Se l'iniezione è somministrata da una persona che assiste il paziente, è possibile effettuarla anche nella parte posteriore del braccio.

Wainzua non deve essere iniettato nella cute contusa, dolente, arrossata o indurita, nelle cicatrici o nella cute lesionata e l'area attorno all'ombelico deve essere evitata.

Le istruzioni complete per la somministrazione con penna preriempita sono fornite nelle "Istruzioni per l'uso".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Carenza di vitamina A

Sulla base del meccanismo d'azione, si prevede che Wainzua riduca i livelli sierici di vitamina A (retinolo) al di sotto dei valori normali (vedere paragrafo 5.1). I livelli sierici di vitamina A al di sotto del limite inferiore della norma devono essere corretti ed eventuali sintomi o segni oculari correlati a carenza di vitamina A devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con Wainzua.

I pazienti che ricevono Wainzua devono assumere un'integrazione di vitamina A per via orale, compresa tra 2 500 UI (donne) e 3 000 UI (uomini) al giorno, senza superare tali dosi, per ridurre il rischio potenziale di sintomi oculari dovuti a carenza di vitamina A. Si raccomanda di effettuare una valutazione oftalmologica se i pazienti sviluppano sintomi oculari compatibili con carenza di vitamina A, tra cui visione notturna ridotta o cecità notturna, secchezza oculare persistente, infiammazione oculare, infiammazione o ulcerazione corneale, ispessimento della cornea o perforazione della cornea.

Durante i primi 60 giorni di gravidanza, sia livelli troppo alti che troppo bassi di vitamina A possono essere associati a un aumento del rischio di malformazioni fetali. Pertanto, la gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento e le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6). Se una donna intende iniziare una gravidanza, Wainzua e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti, e i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e devono tornare alla normalità prima di tentare il concepimento.

In caso di gravidanza non programmata, Wainzua deve essere interrotto. A causa della lunga emivita di eplontersen (vedere paragrafo 5.2), può svilupparsi una carenza di vitamina A anche dopo la cessazione del trattamento. Non può essere data alcuna raccomandazione in merito alla prosecuzione o all'interruzione dell'integrazione con vitamina A durante il primo trimestre di una gravidanza non programmata. Se si continua l'integrazione con vitamina A, la dose giornaliera non deve superare le 3 000 UI al giorno, a causa della mancanza di dati che supportino dosi più elevate. Successivamente, l'integrazione con vitamina A da 2 500 UI a 3 000 UI al giorno deve essere ripresa nel secondo e terzo trimestre se i livelli sierici di vitamina A non sono ancora tornati alla normalità, a causa dell'aumentato rischio di carenza di vitamina A nel terzo trimestre.

Non è noto se l'integrazione di vitamina A in gravidanza sia sufficiente a prevenire la carenza di vitamina A nel caso in cui la donna incinta continui a ricevere Wainzua. Tuttavia, è improbabile che l'aumento dell'integrazione di vitamina A al di sopra della dose giornaliera raccomandata durante la gravidanza possa correggere i livelli sierici di retinolo a causa del meccanismo d'azione di eplontersen, e questo aumento potrebbe essere dannoso per la madre e il feto.

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,8 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Studi *in vitro* indicano che eplontersen non è un substrato né un inibitore dei trasportatori, non interagisce con medicinali ad alta affinità di legame con le proteine plasmatiche e non è un inibitore né un induttore degli enzimi CYP.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Wainzua ridurrà i livelli plasmatici di vitamina A, una vitamina fondamentale per il normale sviluppo del feto. Non è noto se l'integrazione di vitamina A sia sufficiente a ridurre il rischio per il feto (vedere paragrafo 4.4). Per questo motivo, prima di iniziare la terapia con Wainzua si deve escludere una gravidanza e le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci.

Se una donna intende iniziare una gravidanza, il trattamento con Wainzua e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti; i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e devono tornare alla normalità prima di tentare il concepimento (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici di vitamina A possono rimanere ridotti per più di 15 settimane dopo l'ultima dose di trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di eplontersen nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali sono insufficienti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale rischio teratogeno derivante dallo sbilanciamento dei livelli di vitamina A, Wainzua non deve essere utilizzato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non adottano misure contraccettive efficaci. In caso di gravidanza, deve essere effettuato un attento monitoraggio del feto e dello stato della vitamina A, soprattutto durante il primo trimestre (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se eplontersen o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per il neonato allattato non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o sospendere/astenersi dalla terapia con Wainzua, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni relative agli effetti di eplontersen sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eplontersen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti durante il trattamento con eplontersen sono state vitamina A diminuita (97% dei pazienti) e vomito (9% dei pazienti).

Tabella delle reazioni avverse

I dati sulla sicurezza rispecchiano l'esposizione a Wainzua in 144 pazienti con polineuropatia da ATTRv (ATTRv-PN) randomizzati a ricevere eplontersen e che hanno ricevuto almeno una dose di eplontersen. 130 pazienti hanno completato il trattamento con eplontersen fino alla Settimana 85. La durata media del trattamento è stata di 541 giorni (intervallo: 57-582 giorni).

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. All'interno di ciascuna SOC, i termini preferiti sono disposti in ordine decrescente di frequenza e quindi in ordine decrescente di gravità. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate per Wainzua

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Vomito	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema in sede di iniezione	Comune
	Dolore in sede di iniezione	Comune
	Prurito in sede di iniezione	Comune
Esami diagnostici	Vitamina A diminuita	Molto comune*

* Sulla base dei risultati di laboratorio che indicano livelli di vitamina A al di sotto del limite inferiore della norma durante lo studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di eplontersen. In caso di sovradosaggio, devono essere fornite cure mediche di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC: **N07XX21**.

Meccanismo d'azione

Eplontersen è un oligonucleotide antisense (ASO) gapmer chimerico, modificato con 2'-O-2-metossietile (2'-MOE) e coniugato con N-acetilgalattosamina (GalNAc), avente una struttura mista costituita da legami internucleotidici fosforotioati e fosfodiesteri. Il coniugato GalNAc consente il rilascio mirato dell'ASO agli epatociti. Il legame selettivo di eplontersen all'RNA messaggero (mRNA) della transtiretina (TTR) all'interno degli epatociti provoca la degradazione sia dell'mRNA della TTR mutato sia dell'mRNA della TTR *wild type* (normale). Questo impedisce la sintesi epatica della proteina TTR, con conseguente riduzione significativa dei livelli di proteina TTR mutata e *wild type* secreta dal fegato nella circolazione.

Effetti farmacodinamici

Nello studio clinico condotto su pazienti con ATTRv-PN trattati con eplontersen è stata osservata una riduzione delle concentrazioni sieriche di TTR già alla prima valutazione (Settimana 5), e la riduzione delle concentrazioni di TTR è proseguita fino alla Settimana 35. È stata osservata una riduzione sostenuta della concentrazione di TTR per l'intera durata del trattamento (85 settimane). Durante il trattamento con eplontersen, la media (DS) della riduzione percentuale della TTR sierica rispetto al basale è stata dell'82,1% (11,7) alla Settimana 35, dell'83,0% (10,4) alla Settimana 65 e dell'81,8% (13,4) alla Settimana 85. Una simile riduzione delle concentrazioni sieriche di TTR rispetto al basale è stata osservata, indipendentemente da sesso, etnia, età, regione, peso corporeo, stato di cardiomiopatia, terapia pregressa, stato della mutazione Val30Met, stadio della malattia e diagnosi clinica di cardiomiopatia amiloide familiare al basale.

La TTR è una proteina trasportatrice della proteina 4 legante il retinolo, che è la principale trasportatrice della vitamina A (retinolo). Pertanto, si prevede che una riduzione della TTR plasmatica comporti una riduzione dei livelli plasmatici di retinolo al di sotto del limite inferiore della norma.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di eplontersen sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto (NEURO-TTRansform) che ha incluso in totale 168 pazienti adulti con ATTRv-PN. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 6:1 a ricevere un'iniezione sottocutanea di eplontersen 45 mg ogni 4 settimane (N=144) o di inotersen 284 mg ogni settimana (N=24) come gruppo di riferimento. Dei 144 pazienti randomizzati a eplontersen, 140 (97,2%) hanno completato il trattamento fino alla Settimana 35, 135 (93,8%) hanno completato il trattamento fino alla Settimana 65.

Un controllo esterno con placebo consisteva in una coorte di pazienti trattati con placebo provenienti dallo studio registrativo di inotersen (NEURO-TTR): uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, condotto su pazienti adulti con ATTRv-PN. Questa coorte ha ricevuto iniezioni sottocutanee di placebo una volta alla settimana. Entrambi gli studi hanno impiegato identici criteri di eleggibilità.

Le caratteristiche del gruppo trattato con eplontersen e del gruppo esterno trattato con placebo erano generalmente simili, e nell'analisi statistica prespecificata sono state considerate le potenziali disuguaglianze nei principali parametri basali (stato della mutazione Val30Met, stadio della malattia e terapia pregressa).

Dei 144 pazienti randomizzati a eplontersen, l'età mediana dei pazienti al basale era di 51,5 anni (intervallo 24-82), il 30,6% aveva un'età ≥ 65 anni e il 69,4% dei pazienti era di sesso maschile. Erano rappresentate venti (20) diverse varianti di TTR: 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%) e Altro (24,3%, che include Ala97Ser (15%)). Al basale, il 79,9% dei pazienti presentava una malattia di stadio 1 (deambulazione integra; neuropatia sensoriale, motoria e autonoma lieve agli arti inferiori) e il 20,1% aveva una malattia di stadio 2 (richiesta assistenza per la deambulazione; compromissione moderata degli arti inferiori, degli arti superiori e del tronco), mentre non vi erano pazienti con malattia in stadio 3. Il 69,4% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza un trattamento con tafamidis o diflunisal.

Nell'analisi alla Settimana 66, gli endpoint co-primari includevano la variazione percentuale rispetto al basale della concentrazione sierica di TTR alla Settimana 65, la variazione rispetto al basale nel punteggio mNIS+7 e la variazione rispetto al basale nel punteggio totale Norfolk QoL-DN alla Settimana 66, il tutto quando eplontersen è stato confrontato con il placebo.

L'mNIS+7 è una valutazione oggettiva della neuropatia e comprende i punteggi compositi NIS e Modified +7. Nella versione del punteggio mNIS+7 utilizzata nello studio, il NIS misura oggettivamente i deficit della funzione dei nervi cranici, della forza muscolare, dei riflessi e della

funzione sensitiva, mentre il Modified +7 valuta la risposta della frequenza cardiaca alla respirazione profonda, i test sensoriali quantitativi (pressione al tatto e dolore da calore) e l'elettrofisiologia dei nervi periferici. La versione validata del punteggio mNIS+7 utilizzata nello studio aveva un intervallo compreso tra -22,3 e 346,3 punti, dove a punteggi più alti corrispondeva una forma più severa della malattia.

La scala Norfolk QoL-DN è una valutazione riferita dal paziente che misura l'esperienza soggettiva della neuropatia nei seguenti domini: funzionamento fisico/neuropatia delle grandi fibre, attività della vita quotidiana, sintomi, neuropatia delle piccole fibre e neuropatia autonoma. La versione del Norfolk QoL-DN utilizzata nello studio aveva un intervallo compreso tra -4 e 136 punti, dove a punteggi più alti corrispondeva un grado di compromissione maggiore.

Altri endpoint secondari sono stati formalmente esaminati in modo gerarchico nell'analisi della Settimana 66 e hanno incluso: la variazione rispetto al basale dei sintomi della neuropatia e la variazione del punteggio, nel punteggio riassuntivo della componente fisica del questionario di salute a 36 voci (*Short Form 36-item Health Survey*) (versione 2), nel punteggio di disabilità della polineuropatia e nello stato nutrizionale (indice di massa corporea modificato).

Il trattamento con eplontersen nello studio NEURO-TTTransform ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutti gli endpoint sia alla Settimana 35 che alla Settimana 66 (vedere Tabella 2) rispetto al gruppo placebo esterno (tutti i valori di $p < 0,0001$).

Tabella 2: Riassunto dei risultati clinici di efficacia dello studio NEURO-TTRansform

Analisi/Endpoint	Media (DS)		Variazione LSM/Variazione Percentuale rispetto al basale, (ES stimato) [IC al 95%]		Eplontersen - Placebo* Differenza LSM [IC al 95%]	p-value
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Set di analisi della sicurezza	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>TTR sierica, g/L</i> ¹						
Basale	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Settimana 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
Settimana 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>Punteggio composito mNIS+7</i> ¹						
Basale	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Settimana 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
Settimana 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>Punteggio totale Norfolk QOL-DN</i> ¹						
Basale	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Settimana 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
Settimana 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
Set di analisi completa	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Sintomi neuropatici e variazione del punteggio, Settimana 66 ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Punteggio della componente fisica del questionario di salute a 36 voci, Settimana 65 ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Indice di massa corporea modificato, Settimana 65 ²			-90,8 [112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Gruppo placebo esterno proveniente da un'altra sperimentazione randomizzata e controllata (NEURO-TTR).

¹ Dati basati su un ANCOVA con un approccio di imputazione multipla basato sui riferimenti per i dati mancanti aggiustati per pesi di punteggio di propensione con effetti categoriali fissi per trattamento, tempo, interazione trattamento-tempo, stadio della malattia, mutazione Val30M, terapia precedente, covariate fisse per il valore basale e l'interazione basale-tempo. Nell'approccio di imputazione basato sul riferimento, i dati mancanti nel gruppo placebo e i dati mancanti nel gruppo di trattamento eplontersen durante il trattamento sono imputati sotto un'assunzione di mancanza casuale all'interno del braccio di trattamento. Per un paziente nel gruppo di trattamento con eplontersen che ha interrotto il trattamento, i dati mancanti sono stati imputati al gruppo placebo.

² Basato su un modello MMRM aggiustato per pesi di punteggio di propensione, con effetti categoriali fissi per trattamento, tempo, interazione trattamento-tempo, stadio della malattia, mutazione Val30M, terapia pregressa, covariate fisse per il valore basale e l'interazione basale-tempo.

ANCOVA = analisi della covarianza; IC = intervallo di confidenza; LSM = media dei minimi quadrati; MMRM = modello a effetti misti per misure ripetute; mNIS+7 = punteggio di compromissione neuropatica modificato

+7; N = numero di partecipanti nel gruppo; Norfolk QoL-DN = questionario Norfolk sulla qualità della vita – neuropatia diabetica; DS = deviazione standard; ES = errore standard; TTR = transtiretina.

L'endpoint secondario del cambiamento dal basale nel punteggio di disabilità da polineuropatia (PND) alla Settimana 65 è risultato statisticamente significativo a favore di eplontersen ($p = 0,02$). Un numero maggiore di pazienti nel gruppo eplontersen ha mostrato un miglioramento rispetto al basale nel punteggio PND rispetto al gruppo placebo esterno (5,7% vs 3,4%) e un numero minore di pazienti nel gruppo eplontersen ha mostrato un peggioramento rispetto al basale rispetto al gruppo placebo esterno (12,8% vs 22,0%).

I pazienti trattati con eplontersen hanno mostrato miglioramenti simili rispetto al placebo nella riduzione della concentrazione sierica di TTR, del punteggio composito mNIS+7 e del punteggio totale Norfolk QoL-DN in tutti i sottogruppi inclusi età, sesso, etnia, regione, stato della mutazione Val30Met, stato della cardiomiopatia, diagnosi clinica di cardiomiopatia amiloide familiare al basale e stadio della malattia.

Fino alla fine del trattamento con eplontersen alla Settimana 85, la riduzione della concentrazione di TTR e l'effetto osservato nel punteggio composito mNIS+7 sono stati mantenuti e il punteggio totale medio Norfolk QoL-DN è rimasto stabile.

Immunogenicità

Nello studio clinico condotto su pazienti con ATTRv-PN, dopo un periodo di trattamento di 84 settimane (durata media del trattamento di 561 giorni (80 settimane), intervallo: 57-582 giorni), 58 pazienti (40,3%) hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) emergenti dal trattamento. Gli ADA contro eplontersen tendevano ad essere persistenti con insorgenza tardiva (insorgenza mediana di 223 giorni) e basso titolo (titolo di picco mediano di 200). Nei pazienti risultati positivi agli anticorpi anti-eplontersen, non è stato osservato alcun impatto clinicamente significativo sull'efficacia, sulla sicurezza, sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica di eplontersen.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con eplontersen in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di Wainzua sono state valutate misurando le concentrazioni plasmatiche di eplontersen dopo somministrazione sottocutanea di dosi singole e multiple (una volta ogni 4 settimane) in soggetti sani e di dosi multiple (una volta ogni 4 settimane) in pazienti con ATTRv-PN.

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, eplontersen viene assorbito rapidamente nella circolazione sistemica con un tempo di raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime di circa 2 ore, in base alle stime di popolazione. Le stime di popolazione delle concentrazioni massime allo stato stazionario (C_{max}), delle concentrazioni minime (C_{trough}) e dell'area sotto la curva (AUC_{τ}) erano rispettivamente di 0,218 $\mu\text{g/mL}$, 0,0002 $\mu\text{g/mL}$ e 1,95 $\mu\text{g h/mL}$ dopo una dose di 45 mg somministrata una volta ogni 4 settimane nei pazienti con ATTRv-PN. Non è stato osservato alcun accumulo di eplontersen nel plasma per C_{max} e AUC dopo somministrazioni ripetute (una volta ogni 4 settimane). È stato osservato un accumulo per C_{trough} e lo stato stazionario è stato raggiunto dopo circa 17 settimane.

Distribuzione

Eplontersen presenta un'alta affinità di legame con le proteine plasmatiche umane (> 98%). Secondo le stime di popolazione, il volume di distribuzione centrale apparente è pari a 12,9 L e il volume di distribuzione periferico apparente è 11 100 L. Si prevede che eplontersen si distribuisca principalmente nel fegato e nella corticale renale dopo somministrazione sottocutanea.

Biotrasformazione

Eplontersen viene metabolizzato dalle endo- ed esonucleasi all'interno del fegato in corti frammenti oligonucleotidici di dimensioni variabili. Non sono stati osservati metaboliti circolanti principali negli esseri umani. I farmaci oligonucleotidici, incluso eplontersen, non vengono metabolizzati dagli enzimi CYP.

Eliminazione

Eplontersen viene eliminato principalmente per via metabolica, seguita dall'escrezione renale dei metaboliti oligonucleotidici corti. La frazione media di ASO immodificata eliminata nelle urine è risultata inferiore all'1% della dose somministrata entro 24 ore. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 3 settimane, in base alle stime di popolazione.

Linearità/Non linearità

Si è osservato che la C_{max} e l'AUC di eplontersen aumentano in modo leggermente superiore rispetto all'aumento proporzionale della dose, in seguito a dosi singole sottocutanee comprese tra 45 e 120 mg (ovvero da 1 a 2,7 volte la dose raccomandata) in volontari sani.

Popolazioni speciali

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, è improbabile che il peso corporeo, il sesso, l'etnia e lo stato della mutazione Val30Met abbiano effetti clinicamente significativi sull'esposizione a eplontersen. Tuttavia, le valutazioni definitive sono state limitate in quanto le covariate erano limitate da numeri complessivamente bassi.

Pazienti anziani

Non sono state osservate differenze complessive nella farmacocinetica tra pazienti adulti e pazienti anziani (età ≥ 65 anni).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi clinici formali per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di eplontersen. Un'analisi farmacocinetica e farmacodinamica di popolazione non ha mostrato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica o nella farmacodinamica di eplontersen sulla base di una compromissione renale lieve e moderata ($eGFR \geq 45$ e < 90 mL/min). Eplontersen non è stato studiato in pazienti con $eGFR < 45$ mL/min né in pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici formali per valutare l'effetto della compromissione epatica su eplontersen. Un'analisi farmacocinetica e farmacodinamica di popolazione non ha mostrato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica o nella farmacodinamica di eplontersen sulla base di una compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq 1 \times ULN$ e $AST > 1 \times ULN$, oppure bilirubina totale $> 1,0$ a $1,5 \times ULN$ e qualsiasi valore di AST). Eplontersen non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale $> 1,5$ a $3 \times ULN$ e qualsiasi valore di AST) o severa (bilirubina totale > 3 a $10 \times ULN$ e qualsiasi valore di AST), né in pazienti che hanno subito trapianto di fegato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale

La somministrazione ripetuta di eplontersen a 24 mg/kg/settimana per 13 settimane oppure a 25 mg/kg/mese per 9 mesi nelle scimmie ha ridotto i livelli della proteina plasmatica TTR rispettivamente del 69% e del 52%. Non sono emersi risultati tossicologicamente rilevanti in relazione a questa inibizione farmacologica dell'espressione della TTR.

La maggior parte dei risultati osservati dopo somministrazioni ripetute per via sottocutanea fino a 6 mesi nei topi e 9 mesi nelle scimmie erano non avversi e correlati all'assorbimento e all'accumulo di eplontersen da parte di vari tipi di cellule in più organi di tutte le specie animali testate, inclusi monociti/macrofagi, epitelii dei tubuli prossimali renali, cellule di Kupffer nel fegato e infiltrati di cellule istiocitarie nei linfonodi e nelle sedi di iniezione.

In una singola scimmia nello studio di tossicità della durata di 13 settimane, è stata osservata una severa riduzione della conta piastrinica associata a emorragia spontanea, presentatasi come ematoma e petecchie, alla dose più alta esaminata (24 mg/kg/settimana). Non sono stati osservati simili risultati nelle scimmie trattate al NOAEL di 6 mg/kg/settimana, che corrisponde a più di 70 volte l'AUC umana alla dose terapeutica di eplontersen raccomandata.

Genotossicità/Cancerogenicità

Eplontersen non ha evidenziato un potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo* e non è risultato cancerogeno nei topi transgenici ras.H2.

Tossicità della riproduzione

Eplontersen non ha avuto effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embrio-fetale nei topi fino a 38 volte (in base alla dose equivalente umana) rispetto alla dose mensile raccomandata di 45 mg. Eplontersen non è farmacologicamente attivo nei topi. Di conseguenza, in questo studio è stato possibile rilevare soltanto gli effetti legati alla chimica di eplontersen. Tuttavia, nei topi non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità o sullo sviluppo embrio-fetale con un analogo di eplontersen specifico per topi, che è stato associato a un'inibizione > 90% dell'espressione dell'mRNA di TTR.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Disodio idrogeno fosfato anidro
Sodio cloruro
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Wainzua può essere conservato nell'imballaggio originale fuori dal frigorifero a temperatura inferiore a 30 °C fino a 6 settimane. Se non utilizzato entro 6 settimane, deve essere smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,8 mL di soluzione sterile in siringa monouso di vetro tipo I con ago in acciaio inossidabile 27 G da ½ pollice (12,7 mm), protezione rigida dell'ago e gommino in elastomero clorobutilico siliconato in una penna preriempita.

Confezione da una penna preriempita monouso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1875/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 marzo 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**PENNA PRERIEMPITA IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Wainzua 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
eplontersen

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 45 mg di eplontersen (come eplontersen sodico) in 0,8 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio diidrogeno fosfato diidrato, disodio idrogeno fosfato anidro, sodio cloruro, acido cloridrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

Conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1875/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

wainzua 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Wainzua 45 mg
iniettabile
eplontersen
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

AstraZeneca

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Wainzua 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita eplontersen

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Wainzua e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Wainzua
3. Come usare Wainzua
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Wainzua
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Wainzua e a cosa serve

Il principio attivo di Wainzua è eplontersen, un tipo di medicinale chiamato oligonucleotide antisense.

Wainzua è utilizzato per trattare adulti che presentano danni ai nervi di tutto il corpo (polineuropatia) causati da amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv).

Nelle persone affette da ATTRv, la proteina TTR è difettosa e si rompe facilmente. Questo fa sì che si aggreghi formando i cosiddetti depositi di amiloide, che possono accumularsi attorno o all'interno dei nervi e in altre parti del corpo, impedendone il normale funzionamento.

Wainzua agisce riducendo la quantità di proteina TTR prodotta dal fegato. Di conseguenza, nel sangue è presente una minore quantità di proteina TTR che forma depositi di amiloide, e questo può contribuire a ridurre i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Wainzua

Non usi Wainzua:

- se è allergico a eplontersen o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Durante il trattamento con Wainzua lei avrà bisogno di assumere un integratore di vitamina A. Questo medicinale riduce la quantità di vitamina A nel sangue. Il suo medico misurerà i suoi livelli di vitamina A prima del trattamento.

- Il suo medico le chiederà di **assumere un integratore di vitamina A per via orale ogni giorno** durante il trattamento.

Segni di bassi livelli di vitamina A possono includere riduzione della vista, specialmente di notte, secchezza oculare, visione offuscata o appannata, oppure infiammazione oculare (arrossamento, dolore, eccesso di lacrime o altra secrezione, oppure sensazione di corpo estraneo nell'occhio)

- **Si rivolga al medico se nota problemi di vista** o qualsiasi altro problema agli occhi durante l'uso di Wainzua. Se necessario, il medico le prescriverà una visita oculistica per un controllo.

Deve confermare che non sia in corso una gravidanza prima di iniziare il trattamento con Wainzua. Sia livelli troppo alti che troppo bassi di vitamina A possono danneggiare lo sviluppo del nascituro. Le donne in età fertile **devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci** durante il trattamento con Wainzua (vedere il paragrafo “Gravidanza e allattamento” di seguito in questo foglio illustrativo).

- I livelli di vitamina A possono rimanere bassi per più di 15 settimane dopo l'ultima dose di Wainzua.
- **Informi il medico se sta pianificando una gravidanza.** Il medico le dirà di interrompere l'assunzione di Wainzua e degli integratori di vitamina A. Il medico si assicurerà anche che i suoi livelli di vitamina A siano tornati alla normalità prima di tentare una gravidanza.
- **Informi il medico se ha una gravidanza inattesa durante il trattamento.** Il medico le dirà di interrompere l'assunzione di Wainzua. Nei primi 3 mesi di gravidanza, il medico potrebbe consigliarle di interrompere l'assunzione degli integratori di vitamina A. Negli ultimi 6 mesi di gravidanza, il medico potrebbe consigliarle di riprendere ad assumere gli integratori di vitamina A se i suoi livelli non sono ancora tornati alla normalità, a causa dell'aumentato rischio di carenza di vitamina A durante gli ultimi 3 mesi di gravidanza.

Bambini e adolescenti

Wainzua non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite per questa fascia di età.

Altri medicinali e Wainzua

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Donne in età fertile

Wainzua ridurrà il livello di vitamina A nel sangue, e la vitamina A è importante per il normale sviluppo del feto (vedere il paragrafo “Avvertenze e precauzioni” in precedenza in questo foglio illustrativo).

- **Dovrà utilizzare dei metodi contraccettivi efficaci** durante il trattamento con Wainzua se lei è una donna in età fertile.
- Si rivolga al medico o all'infermiere per informazioni sui metodi contraccettivi adatti.
- Deve confermare che non sia in corso una gravidanza prima di iniziare il trattamento con Wainzua.
- **Informi il medico** se sta pianificando una gravidanza o se è in corso una gravidanza durante il trattamento. Il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Wainzua.

Gravidanza

Non deve usare Wainzua se è in corso una gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il principio attivo di Wainzua possa passare nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il neonato allattato. Prima di iniziare il trattamento, informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Il medico potrebbe dirle di interrompere l'assunzione di Wainzua.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Wainzua influisca sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il medico le dirà se la sua patologia le consente di guidare veicoli e usare macchinari in modo sicuro.

Wainzua contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,8 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Wainzua

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è un'iniezione da 45 mg una volta al mese.

Wainzua viene somministrato tramite un'iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea). L'iniezione può essere effettuata nella zona della pancia (addome) o nella parte superiore della coscia. Se somministrata da una persona che la assiste o da un operatore sanitario, Wainzua può anche essere somministrato nella parte posteriore del braccio. Non deve iniettare il medicinale nella cute contusa, dolente, arrossata o indurita, nelle cicatrici o nella cute lesionata. L'area attorno all'ombelico deve essere evitata.

Lei e il medico o l'infermiere dovreste decidere se Wainzua deve essere iniettato da lei stesso, da chi la assiste o da parte di un operatore sanitario. Lei o la persona che la assiste riceverete delle istruzioni su come preparare e iniettare correttamente questo medicinale. Legga attentamente le 'Istruzioni per l'uso' prima di usare la penna preriempita (fornite in un foglietto separato).

Il medico le dirà per quanto tempo avrà bisogno del trattamento con Wainzua. Non interrompa il trattamento a meno che non sia il medico a dirglielo.

Se usa più Wainzua di quanto deve

Se inietta una quantità eccessiva di medicinale, richiedi immediatamente assistenza medica o ti rechi al pronto soccorso di un ospedale. Lo faccia anche se non avverte alcun sintomo. Porti con sé la confezione o la penna del medicinale.

Se dimentica di usare Wainzua

Se salta una dose di Wainzua, assumi la dose successiva il prima possibile e continui le iniezioni mensili da quella data in poi. Non somministrare una dose doppia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Bassi livelli di vitamina A, come evidenziato dagli esami del sangue.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Vomito.
- Arrossamento (eritema), prurito, dolore in sede di iniezione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Wainzua

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Wainzua dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna preriempita e sulla scatola dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Se necessario, Wainzua può essere conservato fuori dal frigorifero a temperatura inferiore a 30 °C nella confezione originale **per un massimo di 6 settimane**. Smaltire il medicinale non refrigerato se non utilizzato entro 6 settimane.

Conservare nella confezione originale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Wainzua

Il principio attivo è eplontersen. Ogni penna preriempita contiene 45 mg di eplontersen (come eplontersen sodico) in 0,8 mL di soluzione.

Gli altri componenti sono sodio diidrogeno fosfato diidrato, disodio idrogeno fosfato anidro, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili. Per regolare il pH possono essere usati acido cloridrico e sodio idrossido (vedere "Wainzua contiene sodio" al paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Wainzua e contenuto della confezione

Wainzua è una soluzione iniettabile (iniettabile) limpida, da incolore a gialla.

Wainzua è disponibile in una confezione contenente 1 penna preriempita monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/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
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

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 777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZIONI PER L'USO

Wainzua 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (eplontersen)

Queste Istruzioni per l'uso contengono informazioni su come iniettare Wainzua 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

Leggere queste Istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare la penna preriempita e ogni volta che se ne riceve una nuova. Potrebbero essere presenti nuove informazioni. Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con l'operatore sanitario in merito alla sua condizione medica o al suo trattamento.

L'operatore sanitario deve mostrare a lei o alla persona che la assiste come utilizzare correttamente la penna preriempita. In caso di domande da parte sua o della persona che la assiste, rivolgersi all'operatore sanitario.

Informazioni importanti da sapere prima di usare la penna

- Conservare la penna di Wainzua in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C nella scatola originale. Se necessario, la scatola non aperta può essere conservata a temperatura ambiente fino a 30 °C per un massimo di 6 settimane.
- Conservare la penna nella scatola fino al momento dell'uso.
- Ogni penna contiene 1 dose e può essere utilizzata solo 1 volta.
- La dose deve essere somministrata esclusivamente come iniezione sotto pelle (sottocutanea).

Non usi la penna se:

- è stata congelata.
- è caduta, è stata danneggiata o sembra manomessa.
- ha superato la data di scadenza (EXP).

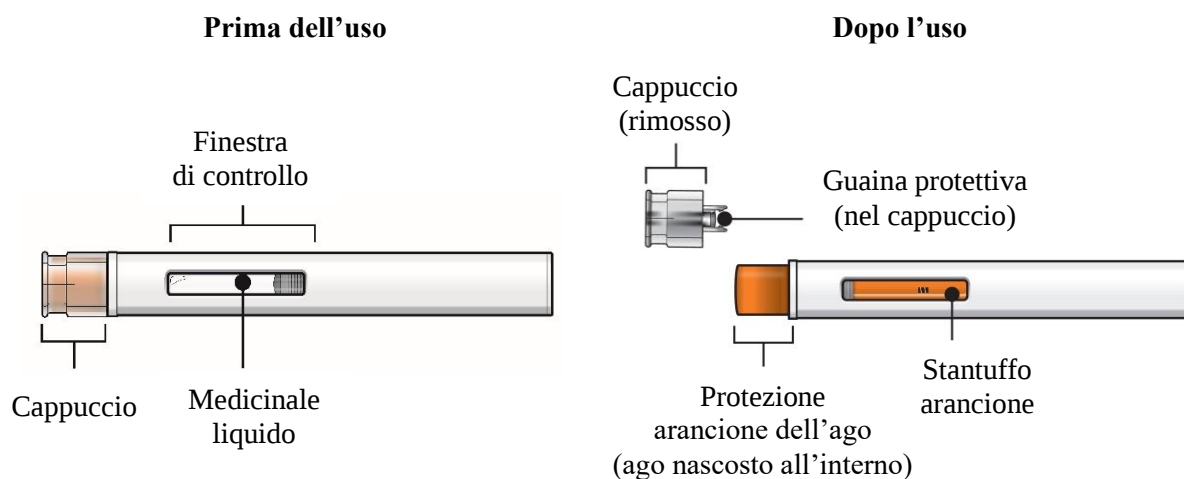
Non condivida la penna con nessuno.

- Conservi la penna e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

La penna preriempita

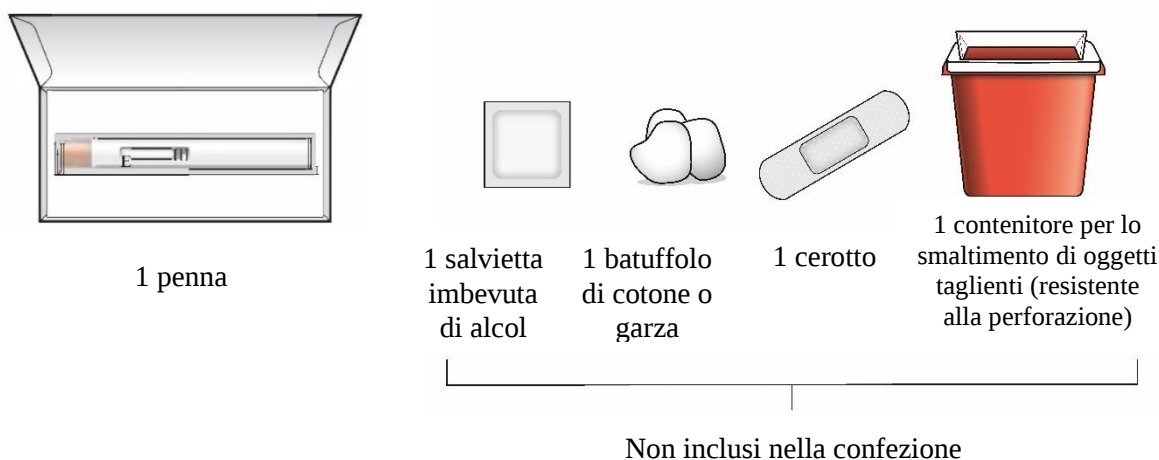
Non rimuova il cappuccio fino a poco prima di effettuare l'iniezione.

Non tocchi la protezione arancione dell'ago.



Preparazione all'iniezione

Fase 1 – Radunare i materiali necessari per l'iniezione



Fase 2 – Rimuovere dal frigorifero e attendere 30 minuti

Lasciare la penna preriempita nella confezione per 30 minuti a una temperatura ambiente compresa tra 20 °C e 25 °C prima di effettuare l'iniezione.

- **Non** riscaldare la penna in nessun altro modo. Per esempio, **non** riscaldarla in un microonde, in acqua calda o vicino ad altre fonti di calore.
- Tenere la penna lontano dalla luce o dalla luce diretta del sole.



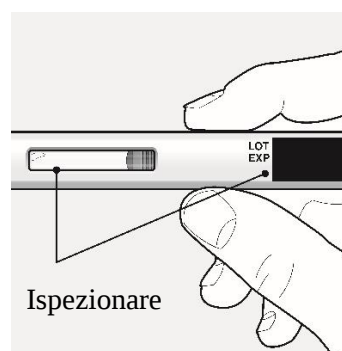
Fase 3 – Estrarre la penna preriempita dalla confezione e ispezionarla

Controllare la penna preriempita per escludere eventuali danni.

Controllare la data di scadenza (EXP).

Controllare il liquido attraverso l'apposita finestra.

- È normale vedere delle piccole bolle d'aria nel liquido.
- Il liquido deve essere limpido e da incolore a leggermente giallo.
- **Non** usare il medicinale se il liquido è torbido, ha un altro colore o contiene particelle visibili.



Iniezione con la penna preriempita

Fase 4 – Scegliere dove effettuare l'iniezione

Lei o la persona che la assiste potete effettuare l'iniezione nella parte anteriore della coscia o nella parte inferiore della pancia (addome).

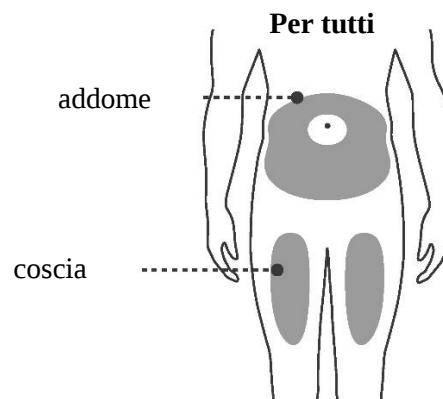
La persona che la assiste o l'operatore sanitario può anche effettuare l'iniezione nella parte posteriore del braccio.

Non tentare di autoiniettarsi il medicinale nella parte posteriore del braccio.

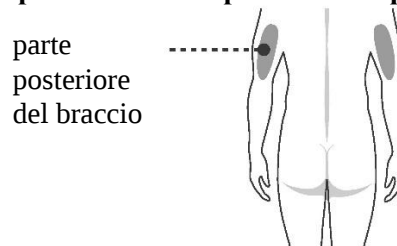
Per ogni iniezione, scegliere un punto che sia ad almeno 3 cm di distanza dal punto in cui è stata effettuata l'ultima iniezione.

Non effettuare l'iniezione:

- Entro l'area di 5 cm attorno all'ombelico.
- In punti dove la pelle è arrossata, calda, dolente, contusa, screpolata o indurita.
- Su cicatrici o su pelle lesionata, dal colore alterato o tatuata.
- Attraverso gli indumenti.



Solo per chi assiste il paziente o l'operatore sanitario

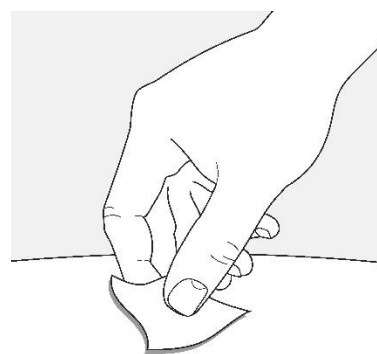


Fase 5 – Lavare le mani e pulire la sede di iniezione

Lavare bene le mani con acqua e sapone.

Pulire la sede di iniezione con una salvietta imbevuta di alcol o con acqua e sapone. Lasciare asciugare la zona all'aria.

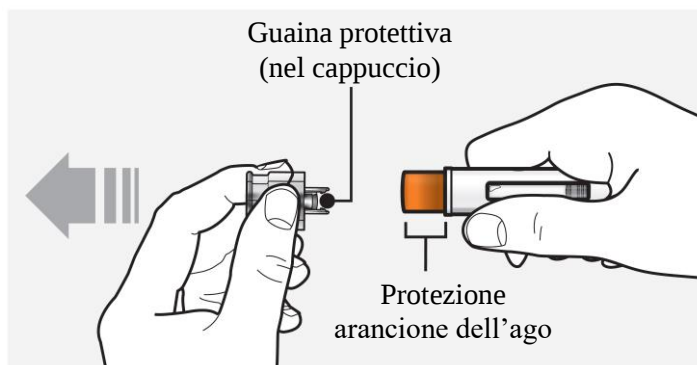
Non toccare la zona pulita prima di effettuare l'iniezione.



Fase 6– Rimozione del cappuccio

Tenendo il corpo della penna con una mano, togliere con cautela il cappuccio con l'altra mano, senza inclinarlo. A questo punto, la protezione arancione dell'ago è esposta e l'ago si trova nascosto sotto la protezione.

- Gettare via (smaltire) il cappuccio.
- **Non** toccare l'ago o premere la protezione arancione dell'ago con le dita.



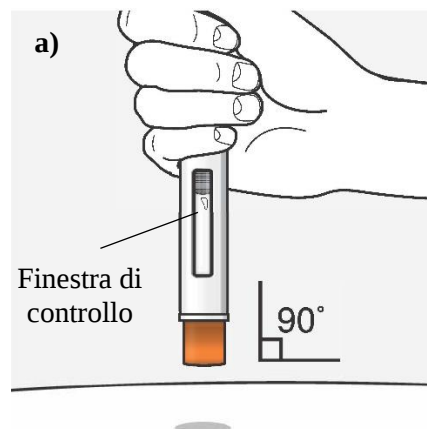
- **Non** rimettere il cappuccio sulla penna preriempita. Ciò potrebbe causare la fuoriuscita prematura del medicinale o danneggiare la penna preriempita.

Fase 7 – Effettuare l'iniezione

Effettuare l'iniezione con la penna preriempita seguendo i passaggi illustrati nelle figure **a**, **b**, **c** e **d**.

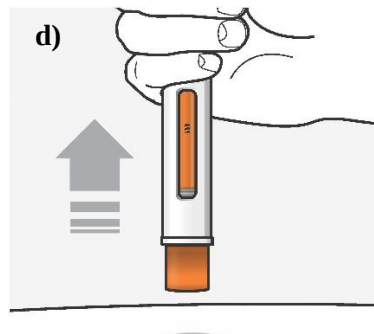
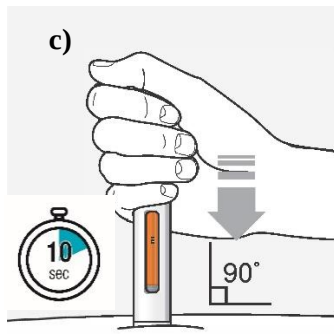
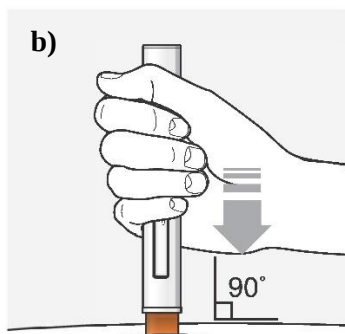
Durante l'iniezione, tenere premuta la penna per 10 secondi fino a quando lo stantuffo arancione non riempie la finestra di controllo. Si potrebbe sentire un primo 'clic' all'inizio dell'iniezione e un secondo 'clic' alla fine dell'iniezione. Questo è normale.

Non spostare o modificare la posizione della penna preriempita mentre si sta effettuando l'iniezione.



Posizionare la penna preriempita.

- Collocare la protezione dell'ago arancione contro la pelle in posizione orizzontale (angolo di 90 gradi).
- Assicurarsi di poter vedere la finestra di controllo.



Premere saldamente e tenere premuto.

- Si potrebbe sentire subito il **primo ‘clic’**, che indica l’inizio della somministrazione.
- Lo stantuffo arancione si sposterà verso il basso nella finestra di controllo.

Tenere saldamente premuto per circa 10 secondi.

- Lo stantuffo arancione riempirà la finestra di controllo.
- Si potrebbe sentire il **secondo ‘clic’** al termine della somministrazione.

Dopo aver completato l’iniezione, sollevare la penna verso l’alto, senza inclinarla.

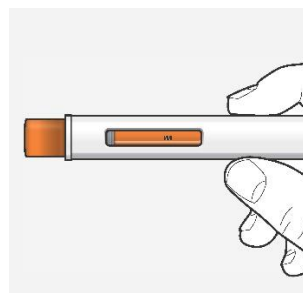
- La protezione arancione dell’ago scivolerà verso il basso e si bloccherà in posizione sopra l’ago.

Fase 8 – Osservare la finestra di controllo

Osservare la finestra di controllo per assicurarsi che tutto il medicinale sia stato iniettato.

Se la finestra di controllo non è completamente occupata dallo stantuffo arancione, è possibile che non sia stata somministrata la dose per intero.

Se ciò accade o per qualsiasi altro dubbio, rivolgersi al medico o all’operatore sanitario.



Prima dell’iniezione

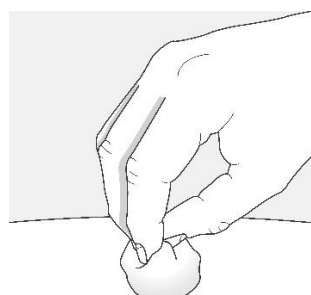


Dopo l’iniezione

Fase 9 – Controllo del sito di iniezione

In corrispondenza del sito di iniezione potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido. Questo è normale.

Se necessario, premere sulla zona un batuffolo di cotone o una compressa di garza e applicare un cerotto.



Fase 10 – Gettare via la penna preriempita usata

Mettere la penna usata dentro un **contenitore per oggetti taglienti** resistente alla perforazione immediatamente dopo l’uso.

Non gettare la penna nei rifiuti domestici.



Linee guida per lo smaltimento

Smaltire il contenitore pieno seguendo le istruzioni dell'operatore sanitario o del farmacista.
Non riciclare il contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti usato.