

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Wainzua 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā pildspalvveida pilnšļircē ir 45 mg eplontersena (*eplontersenum*) (eplontersena nātrija sāls formā) 0,8 ml šķīduma.

Vienā ml ir 56 mg eplontersena (eplontersena nātrija sāls formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums (pH aptuveni 7,4, un osmolalitāte 250-330 mOsm/kg).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Wainzua ir indicēts pārmantotas transtiretīna mediētas amiloidozes (ATTRv) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar 1. vai 2. stadijas polineiopātiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jānozīmē un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pārmantotas transtiretīna mediētas amiloidozes pacientu ārstēšanā.

Devas

Eplontersena ieteicamā deva ir 45 mg vienu reizi mēnesī.

Ar Wainzua ārstētiem pacientiem ieteicama A vitamīna papildterapija, lietojot aptuveni 2500-3000 SV A vitamīna dienā, bet ne vairāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana jāsāk pēc iespējas agrāk pēc simptomu parādīšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lēmums par ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuru slimība progresē līdz 3. stadijas polineiopātijai, jāpieņem pēc ārsta ieskatiem, pamatojoties uz vispārējo ieguvumu un riska novērtējumu.

Izlaista deva

Ja Wainzua deva ir izlaista, nākamā deva jāievada pēc iespējas ātrāk. Lietošana jāatsāk ar viena mēneša starplaiku no pēdējās devas lietošanas datuma; nedrīkst lietot divkārtu devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem (≥ 65 gadu vecumā) pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [aGFĀ] ≥ 45 līdz < 90 ml/min/1,73 m²) deva nav jāpielāgo. Eplontersena efektivitāte un drošība nav pētīta pacientiem, kuriem aGFĀ ir < 45 ml/min/1,73 m² vai kuriem ir nieru slimība terminālā stadijā (skatīt 5.2. apakšpunktu), un šiem pacientiem to drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais klīniskais ieguvums ir lielāks par iespējamo risku.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Eplontersens nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem un to šiem pacientiem drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais klīniskais ieguvums ir lielāks par iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem tiek veikta aknu transplantācija

Pacientiem, kuriem tiek veikta aknu transplantācija, Wainzua drošums un efektivitāte nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Wainzua drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Wainzua ir paredzēts subkutānai lietošanai. Wainzua ir tikai vienreizējai lietošanai paredzēta pildspalvveida pilnšļirce.

Pirmā injekcija pacientam vai aprūpētājam ir jāievada atbilstoši kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacienti un/vai aprūpētāji jāapmāca, kā subkutāni ievadīt Wainzua.

Pildspalvveida pilnšļirce no ledusskapja jāizņem vismaz 30 minūtes pirms lietošanas un pirms injekcijas tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Citas sildīšanas metodes nedrīkst izmantot.

Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu. Šķīdumam ir jābūt bezkrāsainam līdz dzeltenam. Nelietojiet, ja pirms ievadīšanas ir redzams saduļļojums, sīkas daļiņas vai krāsas maiņa.

Ja Wainzua ievada pacients pats, injekcija jāizdara vēderā vai augšstilba apvidū. Ja injekciju izdara aprūpētājs, var izmantot arī augšdelma aizmugurējo daļu.

Wainzua nedrīkst injicēt ādā vietā, kur ir nobrāzums, jutīgums, apsārtums vai sacietējums, rētās un bojātā ādā, jāizvairās arī no injicēšanas nabas apvidū.

Visaptveroši norādījumi par ievadīšanu ar pildspalvveida pilnšļirci ir sniegti sadaļā “Norādījumi par lietošanu”.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

A vitamīna deficīts

Ņemot vērā darbības mehānismu, sagaidāms, ka Wainzua pazeminās A vitamīna (retinola) līmeni serumā zem normas līmeņa (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirms Wainzua lietošanas uzsākšanas ir jākorrigē par normas apakšējo robežu zemāks A vitamīna līmenis serumā un jānovērtē A vitamīna deficīta izraisītie ar redzi saistītie simptomi vai pazīmes.

Lai mazinātu A vitamīna deficīta radīto iespējamo redzes traucējumu risku pacientiem, kuri saņem Wainzua, iekšķīgi ir jālieto uztura bagātinātāji, uzņemot aptuveni no 2500 SV (sievietēm) līdz 3000 SV (vīriešiem) A vitamīna dienā, bet ne vairāk. Ja pacientiem attīstās A vitamīna deficītam atbilstoši acu simptomi, tai skaitā sliktāka redze naktī vai nakts aklums, pastāvīgs acu sausums, acs iekaisums, radzenes iekaisums vai čūla, radzenes sabiezēšana vai radzenes perforācija, viņus ieteicams nosūtīt uz oftalmoloģisku izmeklēšanu.

Pirmajās 60 grūtniecības dienās gan pārāk augsts, gan pārāk zems A vitamīna līmenis var būt saistīts ar paaugstinātu risku augļa anomāliju attīstībai. Tādēļ pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizslēdz grūtniecības iespējamība, un sievietēm reproduktīvajā vecumā ir jālieto efektīva kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ja sieviete plāno grūtniecību, Wainzua un A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana ir jāpārtrauc, ir jākontrolē A vitamīna līmenis serumā un pirms bērna ieņemšanas mēģinājuma jāsaģaida brīdis, kad tas atkal ir normas robežās.

Neplānotas grūtniecības gadījumā Wainzua lietošana ir jāpārtrauc. Tā kā eplontersenam ir ilgs pussabrukšanas periods (skatīt 5.2. apakšpunktu), A vitamīna deficīts var attīstīties pat pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ieteikumus par to, vai var turpināt, vai ir jāpārtrauc A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanu neplānotas grūtniecības pirmajā trimestrī, nav iespējams sniegt. Ja A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana tiek turpināta, dienas deva nedrīkst pārsniegt 3000 SV dienā, jo nav datu, kas atbalstītu lielāku devu lietošanu. Pēc tam, ja A vitamīna līmenis serumā vēl nav normalizējies, otrajā un trešajā trimestrī jāatsāk A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana pa 2500-3000 SV dienā, jo trešajā trimestrī ir paaugstināts A vitamīna deficīta risks.

Nav zināms, vai A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana grūtniecības laikā būs pietiekama, lai novērstu A vitamīna deficītu, ja grūtniece turpina saņemt Wainzua. Taču, ņemot vērā eplontersena darbības mehānismu, maz ticams, ka dienā uzņemtā A vitamīna daudzuma palielināšana virs 3000 SV dienā grūtniecības laikā nodrošinās seruma retinola līmeņa korekciju un nenodarīs kaitējumu mātei un auglim.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā 0,8 ml devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

In vitro pētījumi liecina, ka eplontersens nav transportvielu substrāts vai inhibitors, tam nav raksturīga mijiedarbība ar zālēm, kas izteikti saistās ar plazmas proteīniem, un tas nav CYP enzīmu inhibitors vai inducētājs.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Wainzua pazeminās A vitamīna līmeni plazmā, kas ir izšķiroši svarīgs normālai augļa attīstībai. Nav zināms, vai ar A vitamīna papildterapiju būs pietiekami, lai samazinātu risku auglim (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ pirms Wainzua terapijas uzsākšanas ir jāizslēdz grūtniecības iespēja un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jālieto efektīva kontracepcija.

Ja sieviete plāno grūtniecību, Wainzua un A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošana ir jāpārtrauc. Jākontrolē A vitamīna līmenis serumā un pirms apaugļošanas mēģinājuma tam ir jābūt normas robežās (skatīt 4.4. apakšpunktu). A vitamīna līmenis serumā var būt pazemināts vairāk nekā 15 nedēļas pēc pēdējās zāļu devas lietošanas.

Grūtniecība

Datu par eplontersena lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nelīdzsvarots A vitamīna līmenis var radīt teratogenitātes risku, Wainzua nedrīkst lietot sievietes ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju, kā arī grūtniecības laikā. Grūtniecības gadījumā, īpaši pirmajā trimestrī stingri jākontrolē augļa stāvoklis un A vitamīna līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eplontersens vai tā metabolīti izdalās ar mātes pienu. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar Wainzua /atturēties no tās jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Informācija par eplontersena ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejama. Dzīvniekiem veiktajos pētījumos netika konstatēta ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eplontersens neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības eplontersena terapijas laikā bija pazemināts A vitamīna līmenis (97 % pacientu) un vemšana (9 % pacientu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma dati atspoguļo Wainzua iedarbību 144 pacientiem ar ATTRv izraisītu polineuropātiju (ATTRv-PN), kuri bija randomizēti eplontersena lietošanai un saņēma vismaz vienu eplontersena devu. 130 pacienti pabeidza eplontersena terapiju līdz 85. nedēļai. Ārstēšanas vidējais ilgums bija 541 diena (diapazons: 57-582 dienas).

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā OSK ieteicamie termini ir sakārtoti biežuma samazināšanās secībā un pēc tam nopietnības samazināšanās secībā. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Saistībā ar Wainzua lietošanu ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Apsārtums injekcijas vietā	Bieži
	Sāpes injekcijas vietā	Bieži
	Nieze injekcijas vietā	Bieži
Izmeklējumi	Pazemināts A vitamīna līmenis	Ļoti bieži*

* Pamatojoties uz pētījuma laikā laboratoriski konstatētu A vitamīna līmeni, kas ir zemāks par normas apakšējo robežu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas ārstēšanas eplontersena pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā jānodrošina atbalstoša medicīniskā aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi nervu sistēmu ietekmējoši līdzekļi, ATK kods: N07XX21

Darbības mehānisms

Eplontersens ir ar N-acetilgalaktozamīnu (GalNAc)-konjugēts 2'-O-2-metoksietil-modificēts himēriskais gapmēra antisensa oligonukleotīds (ASO) ar jauktu fosfortioāta un fosfāta diestera internukleotīda saišu pamatsuktūru. GalNAc konjugāts dod iespēju mērķtiecīgi piegādāt ASO hepatocītiem. Eplontersena selektīvā saistīšanās pie transtiretīna (TTR) matricas RNS (mRNS) hepatocītos izraisa gan mutācijas skartās, gan savvaļas tipa (normālās) TTR mRNS sadalīšanos. Tas novērš TTR proteīna sintēzi aknās, kā rezultātā nozīmīgi pazeminās no aknām asinsritē sekretētā mutācijas skartā un savvaļas tipa TTR proteīna līmenis.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajā pētījumā par pacientiem ar ATTRv-PN, kuri saņem eplontersenu, pirmajā novērtējumā (5. nedēļā) tika novērota TTR koncentrācijas serumā pazemināšanās, un TTR koncentrācija turpināja pazemināties līdz 35. nedēļai. Noturīga TTR koncentrācijas pazemināšanās tika novērota visu ārstēšanas laiku (85 nedēļas). Vidējā vērtība (SN) TTR līmeņa serumā procentuālajam pazeminājumam no pētījuma sākuma, lietojot eplontersenu, bija 82,1 % (11,7) 35. nedēļā, 83,0 % (10,4) 65. nedēļā un 81,8 % (13,4) 85. nedēļā. Līdzīga TTR koncentrācijas serumā pazemināšanās no pētījuma sākuma tika novērota neatkarīgi no dzimuma, rases, vecuma, reģiona, ķermeņa masas, kardiomiopātijas statusa, iepriekš veiktās ārstēšanas, Val30Met mutācijas statusa, slimības stadijas un pārmantotās amiloīda kardiomiopātijas klīniskās diagnozes pētījuma sākumā.

TTR ir 4. tipa retinolu saistošā proteīna nesējproteīns, kas ir A vitamīna (retinola) galvenais nesējproteīns. Tādēļ sagaidāms, ka TTR līmeņa pazemināšanās plazmā izraisīs plazmas retinola līmeņa pazemināšanos zem normas apakšējās robežas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Eplontersena efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētā, daudzcentru, atklātā pētījumā (NEURO-TTRransform), kurā bija iekļauti pavisam 168 pieauguši pacienti ar ATTRv-PN. Pacienti attiecībā 6:1 tika randomizēti ārstēšanai ar eplontersena 45 mg subkutānu injekciju ik pēc 4 nedēļām (N=144) vai ar inotersenu pa 284 mg nedēļā (N=24) atsaucēs grupā. No 144 pacientiem, kuri tika randomizēti eplontersena lietošanai, 140 (97,2 %) pacienti pabeidza 35 nedēļas ilgu ārstēšanu, 135 (93,8 %) pabeidza 65 nedēļas ilgu ārstēšanu.

Ārēja placebo kontrole ietvēra placebo saņēmušo pacientu kohortu no inotersena pivotālā pētījuma (NEURO-TTR), kas bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts daudzcentru klīniskais pētījums pieaugušiem pacientiem ar ATTRv-PN. Šīs kohortas dalībnieki saņēma subkutānas placebo injekcijas vienu reizi nedēļā. Abos pētījumos tika izmantoti identiski iekļaušanas kritēriji.

Eplontersena un ārējo placebo grupu raksturlielumi kopumā bija līdzīgi un, veicot iepriekš definēto statistisko analīzi, tika ņemts vērā galveno sākotnējo raksturlielumu (Val30Met mutācijas statusa, slimības stadijas un iepriekš veiktās ārstēšanas) iespējamais disbalanss.

Starp 144 pacientiem, kuri bija randomizēti eplontersena lietošanai, pacientu vecuma mediāna pētījuma sākumā bija 51,5 gadi (diapazons no 24 līdz 82 gadiem), 30,6 % bija ≥ 65 gadus veci un 69,4 % pacientu bija vīrieši. Bija pārstāvēti divdesmit (20) dažādi TTR varianti: 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 %) un cits (24,3 %, ietver Ala97Ser (15 %)). Pētījuma sākumā 79,9 % pacientu bija 1. stadijas slimība (netraucēta pārvietošanās spēja; viegla apakšējo ekstremitāšu sensora, motora un autonoma neiropātija), 20,1 % bija 2. stadijas slimība (nepieciešama palīdzība, lai pārvietotos vidēji smagi apakšējo ekstremitāšu, augšējo ekstremitāšu un rumpja kustību traucējumi) un nevienam pacientam nebija 3. stadijas slimības. 69,4 % pacientu iepriekš bija ārstēti ar tafamidu vai diflunisālu.

66. nedēļas analīzē līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija TTR koncentrācijas serumā procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 65. nedēļai, mNIS+7 indeksa vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma un Norfolk QoL-DN kopējās indeksa vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 66. nedēļai, visos gadījumos eplontersenu salīdzinot ar placebo.

mNIS+7 ir objektīvs neiropātijas novērtējums un ietver NIS un modificētās +7 skalas saliktās indeksa vērtības. Pētījumā izmantotajā mNIS+7 versijā ar NIS objektīvi tika mērīts kraniālo nervu funkcijas deficīts, muskuļu spēks, refleksi un sajūtas, un ar modificēto +7 skalu tika novērtēta sirdsdarbības atbildes reakcija uz dziļu elpošanu, kvantitatīvā jušanas pārbaude (pieskāriena-spiediena un siltuma-sāpju jušana) un perifēro nervu elektrofizioloģija. Pētījumā izmantotajai mNIS+7 indeksa validētajai versijai diapazons bija no -22,3 līdz 346,3 punktiem, un augstākas indeksa vērtības liecināja par smagāku slimību.

Norfolk QoL-DN skala ir pacienta ziņots subjektīvs neiropātijas novērtējums sekojošās jomās: fiziskā funkcionēšana lielo šķiedru neiropātija, ikdienas aktivitātes, simptomi, mazo šķiedru neiropātija un autonomā neiropātija. Pētījumā izmantotajai Norfolk QoL-DN versijai punktu skaits bija diapazonā no -4 līdz 136 punktiem, un lielākas indeksa vērtības liecināja par smagākas pakāpes traucējumiem.

Citi sekundārie mērķa kritēriji specifiski tika testēti hierarhijas veidā 66. nedēļas analīzē un ietvēra neiropātijas simptomu un pārmaiņu indeksa vērtības, saīsinātās 36 punktu veselības aptaujas anketas (2. versija) fiziskā komponenta kopējās indeksa vērtības, polineiropātijas darbnespējas indeksa vērtības un uztures (modificētā ķermeņa masas indeksa) izmaiņas.

Pētījumā NEURO-TTTransform tika pierādīts, ka ārstēšana ar eplontersenu statistiski nozīmīgi uzlabo visus mērķa kritērijus gan 35., gan 66. nedēļā (skatīt 2. tabulu un 1.-3. attēlu), salīdzinot ar ārējo placebo grupu (visos gadījumos $p < 0,0001$).

2. tabula. Pētījuma NEURO-TTTransform klīniskās efektivitātes rezultātu kopsavilkums

Analīze/ mērķa kritērijs	Vidējā vērtība (SN)		LSM izmaiņa/procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma, (aprēķinātā SK) [95 % TI]		Eplontersens-Placebo* LSM atšķirība [95 % TI]	p vērtība
	Placebo*	Eplontersens	Placebo*	Eplontersens		
Drošības analīzes kopa	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>TTR serumā, g/l^{1,2}</i>						
Terapijas sākumā	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
35. nedēļā			-14,7 % (2,2) [-18,96; -10,80]	-81,3 % (1,8) [-84,55; -77,84]	-66,6 % [-71,39; -61,47]	$p < 0,0001$
65. nedēļā	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 saliktais indekss³</i>						
Terapijas sākumā	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
35. nedēļā			9,9 (1,9) [6,29; 13,56]	1,15 (1,8) [-2,47; 4,77]	-8,8 [-13,21; -4,3]	$p = 0,0001$
66. nedēļā	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>Kopējais Norfolk QOL-DN indekss³</i>						
Terapijas sākumā	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
35. nedēļā			8,4 (2,1) [4,30; 12,58]	-2,8 (2,1) [-6,87; 1,19]	-11,3 [-16,26; -6,30]	$p < 0,0001$
66. nedēļā	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]	$p < 0,0001$
Pilna analīzes kopa	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Neiropātijas simptomu un pārmaiņu indekss, 66. nedēļā ^{1,4}			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	$p < 0,0001$
Saīsinātās 36 punktu veselības aptaujas anketas fiziskās komponentes indeksa vērtības, 65. nedēļā ^{1,2}			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	$p < 0,0001$
Modificētais ķermeņa masas indekss, 65. nedēļā ^{1,2}			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	$p < 0,0001$

* Cita randomizēta kontrolēta pētījuma (NEURO-TTR) ārējā placebo grupa.

¹ Pamatojoties uz ANCOVA ar uz atsauci balstītu daudzskārtēju imputācijas pieeju trūkstošiem datiem, kas koriģēti ar tieksmes punktu svērumiem ar fiksētu kategorisku ietekmi uz ārstēšanu, laiku, ārstēšanas laiku

mijiedarbību, slimības stadiju, Val30M mutāciju, iepriekšējo ārstēšanu, fiksētiem kovariātiem bāzes līnijas vērtība un bāzes līnijas mijiedarbība pēc laika. Izmantojot uz atsauci balstītu imputācijas pieeju, trūkstošie dati placebo grupā un trūkstošie dati eplontersen terapijas grupā ārstēšanas laikā tiek imputēti saskaņā ar ārstniecības grupu, kuras trūkst pēc nejaušības principa. Pacientam eplontersena terapijas grupā, kurš pārtrauca ārstēšanu, trūkstošie dati tika imputēti, pamatojoties uz placebo grupu.

² Pamatojoties uz MMRM, kas koriģēts ar tieksmes punktu svērumiem ar fiksētu kategorisku ietekmi uz ārstēšanu, laiku, ārstēšanas laika mijiedarbību, slimības stadiju, Val30M mutāciju, iepriekšējo ārstēšanu, fiksētiem kovariātiem bāzes vērtībai un bāzes līnijas laika mijiedarbībai.

ANCOVA = kovariācijas analīze; TI = ticamības intervāls; LSM = mazāko kvadrātu vidējā vērtība (*least squares mean*); MI = vairākkārtēja trūkstošās vērtības aprēķināšana (*multiple imputation*); MMRM = jauktas ietekmes modelis ar atkārtotiem mērījumiem (*mixed effects model with repeated measures*); mNIS+7 = modificēta neiropatisku traucējumu indeksa vērtība (*modified neuropathy impairment score*) +7; N = dalībnieku skaits grupā; Norfolk QoL-DN = Norfolkas dzīves kvalitātes – diabētiskas neiropatijas aptaujas anketa (*quality of life – diabetic neuropathy questionnaire*); SN = standarta novirze; SK = standarta kļūda; TTR = transtiretīns.

Sekundārais mērķa kritērijs PND indeksa vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 65. nedēļai bija statistiski nozīmīgas par labu eplontersenam ($p=0,02$). PND indeksa vērtības uzlabojums no pētījuma sākuma eplontersena grupā bija lielākam skaitam pacientu nekā ārējā placebo grupā (5,7 % salīdzinājumā ar 3,4 %) un pasliktinājums no pētījuma sākuma eplontersena grupā radās mazākam skaitam pacientu nekā ārējā placebo grupā (12,8 % salīdzinājumā ar 22,0 %).

Pacienti, kuri saņēma eplontersenu, tika konstatēti līdzīgs uzlabojums kā placebo lietošanas gadījumā attiecībā uz TTR koncentrācijas serumā pazemināšanos, mNIS+7 saliktām un Norfolk QoL-DN kopējām indeksa vērtībām visās apakšgrupās, tai skaitā tajās, kas veidotas atbilstoši vecumam, dzimumam, rasei, reģionam, Val30Met mutācijas statusam, kardiomiopātijas statusam, pārmantotas amiloīda kardiomiopātijas klīniskai diagnozei pētījuma sākumā un slimības stadijai.

Līdz eplontersena terapijas beigām 85. nedēļā TTR koncentrācijas pazemināšanās un novērotā ietekme uz mNIS+7 salikto indeksa vērtību bija noturīga, un vidējā Norfolk QoL-DN kopējā indeksa vērtība saglabājās stabila.

Imunogenitāte

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar ATTRv-PN pēc 84 nedēļas ilga terapijas perioda (terapijas ilguma mediāna 561 diena (80 nedēļas), diapazons: 57-582 dienas), 58 pacientiem (40,3 %) attīstījās terapijas izraisītas antizāļu antivielas (AZA). AZA pret eplontersenu bija nosliece uz noturību, un tika novērota vēlīna to parādīšanās (parādīšanās brīža mediāna 233 dienas) un zems titrs (maksimālā titra mediāna 200). Pacienti, kuriem tika konstatētas anti-eplontersena antivielas, netika konstatēti klīniski nozīmīga ietekme uz eplontersena efektivitāti, drošumu, farmakokinētiku vai farmakodinamiku.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus eplontersenam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās transtiretīna amiloidozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Wainzua farmakokinētiskās īpašības tika vērtētas, nosakot eplontersena koncentrāciju plazmā pēc vienas un vairāku devu (ik pēc 4 nedēļām) subkutānas ievadīšanas veselām pētāmām personām un pēc vairāku devu (ik pēc 4 nedēļām) ievadīšanas pacientiem ar ATTRv-PN.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas eplontersens strauji uzsūcas sistēmiskajā asinsritē, un, pamatojoties uz populācijas aprēķiniem, laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai ir aptuveni 2 stundas. Populācijai aprēķinātā maksimālā koncentrācija līdzsvara apstākļos (C_{max}), minimālā koncentrācija (C_{trough}) un laukums zem līknes pēc 45 mg devas lietošanas ik pēc 4 nedēļām pacientiem

ar ATTRv-PN bija attiecīgi 0,218 µg/ml, 0,0002 µg/ml un 1,95 µg h/ml. Pēc vairāku devu lietošanas (ik pēc 4 nedēļām) plazmā netika novērota eplontersena C_{max} un AUC uzkrāšanās. Tika novērota C_{trough} uzkrāšanās, un līdzsvara stāvoklis tika sasniegts pēc aptuveni 17 nedēļām.

Izkliede

Eplontersens izteikti saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (> 98 %). Populācijai aprēķinātais šķietamais centrālais izkļiedes tilpums ir 12,9 l, un šķietamais perifērais izkļiedes tilpums ir 11 100 l. Sagaidāms, ka pēc subkutānas ievadīšanas eplontersens nokļūs galvenokārt aknās un nieru garozā.

Biotransformācija

Endo- un eksonukleāzes galvenokārt aknās metabolizē eplontersenu par dažāda lieluma īsiem oligonukleotīdu fragmentiem. Nozīmīgi cirkulējoši metabolīti cilvēka organismā netika konstatēti. Oligonukleotīdu veida terapeitiskos līdzekļus, tai skaitā eplontersenu, CYP enzīmi nemetabolizē.

Eliminācija

Eplontersena eliminācija notiek galvenokārt metabolisma veidā, kam seko īsu oligonukleotīdu metabolītu izvadīšana caur nierēm. Ar urīnu izvadītā neizmainītā ASO vidējā frakcija 24 stundu laikā bija mazāka par 1 % no ievadītās devas. Pamatojoties uz populācijas aprēķiniem, terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 nedēļas.

Linearitāte/nelinearitāte

Eplontersena C_{max} un AUC liecināja par nelielu lielāku nekā devai proporcionālu palielināšanos pēc vienas 45-120 mg devas (kas 1-2,7 reizes pārsniedz ieteikto devu) subkutānas ievadīšanas veselām brīvprātīgajiem.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiku, ir maz ticams, ka ķermeņa masai, dzimumam, rasei un Val30Met mutācijas statusam ir klīniski nozīmīga ietekme uz eplontersena iedarbību. Dažos gadījumos galīgie novērtējumi bija ierobežoti, jo kovariātus ierobežoja kopumā mazais dalībnieku skaits.

Gados vecāku cilvēku populācija

Vispārējās farmakokinētikas atšķirības pieaugušiem un gados vecākiem (≥ 65 gadu vecumā) pacientiem netika novērotas.

Nieru darbības traucējumi

Lai pētītu nieru darbības traucējumu ietekmi uz eplontersena farmakokinētiku, specifiski klīniskie pētījumi nav veikti. Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas analīze liecināja, ka nav konstatējamas klīniski nozīmīgas eplontersena farmakokinētikas vai farmakodinamikas atšķirības viegļu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu ($aG\ddot{F}\ddot{A}$ no ≥ 45 līdz < 90 ml/min) gadījumā. Eplontersens nav pētīts pacientiem, kuriem $aG\ddot{F}\ddot{A}$ ir < 45 ml/min, un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā.

Aknu darbības traucējumi

Lai pētītu aknu darbības traucējumu ietekmi uz eplontersenu, specifiski klīniskie pētījumi nav veikti. Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas analīze neliecināja par klīniski nozīmīgām eplontersena farmakokinētikas vai farmakodinamikas atšķirībām viegļu aknu darbības traucējumu gadījumā (kopējais bilirubīns $\leq 1 \times NAR$ un $ASAT > 1 \times NAR$, vai arī kopējais bilirubīns $> 1,0-1,5 \times NAR$ un jebkāds ASAT līmenis). Eplontersens nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem

aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $> 1,5-3 \times \text{NAR}$ un jebkāds ASAT līmenis) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $> 3-10 \times \text{NAR}$ un jebkāds ASAT līmenis) un pacientiem, kuriem iepriekš veikta aknu transplantācija.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Ievadot pērtiķiem eplontersenu atkārtoti pa 24 mg/kg nedēļā 13 nedēļas vai pa 25 mg/kg mēnesī 9 mēnešus, TTR proteīna līmenis plazmā pazeminājās par attiecīgi 69 % un 52 %. Saistībā ar šo TTR ekspresijas farmakoloģisko inhibīciju netika konstatētas toksikoloģiski nozīmīgas atrades.

Lielākā daļa izmaiņu, kas novērotas pēc atkārtotas zāļu subkutānas ievadīšanas līdz 6 mēnešiem ilgi pelēm un līdz 9 mēnešiem ilgi pērtiķiem, bija labvēlīgas un skaidrojamas ar eplontersena saistīšanos un uzkrāšanos dažāda veida šūnās vairākos orgānos visām pārbaudītajām dzīvnieku sugām, tai skaitā monocītos/makrofāgos, nieru proksimālo kanāliņu epitēlijā un aknu Kupfera šūnās, kā arī ar histiocītisko šūnu infiltrātiem limfmezglos un injekcijas vietās.

Vienam pērtiķim 13 nedēļu toksicitātes pētījumā, lietojot lielāko pārbaudīto devu (24 mg/kg nedēļā), stipri samazinājās trombocītu skaits, kas bija saistīts ar spontānu asiņošanu, un izpaudās ar hematomu un petehijām. Pērtiķiem pie NOAEL 6 mg/kg nedēļā, kas atbilst vairāk nekā 70 reizi lielākam AUC nekā AUC cilvēkam, lietojot ieteicamo terapeitisko eplontersena devu, līdzīgas atrades netika novērotas.

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Eplontersenam *in vitro* un *in vivo* netika konstatēta genotoksiska ietekme, un tas nebija kancerogēns rasH2 transgēniskām pelēm.

Reproduktīvā toksicitāte

Eplontersens neietekmēja fertilitāti vai embrija/augļa attīstību pelēm, lietojot devu, kas līdz 38 reizēm (pamatojoties uz cilvēkam ekvivalentu devu) pārsniedza cilvēkam ieteicamo vienreiz mēnesī lietojamo devu 45 mg. Eplontersens pelēm nav farmakoloģiski aktīvs. Līdz ar to šajā pētījumā iespējams apkopot informāciju tikai par ietekmi, kas saistīta ar eplontersena ķīmiskajām īpašībām. Taču, lietojot pelēm tām specifisko eplontersena analogu, kas bija saistīts ar TTR mRNS ekspresijas inhibīciju par $> 90 \%$, netika konstatēta ietekme uz fertilitāti vai embrija-augļa attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Bezūdens dinātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Wainzua ārpus ledusskapja drīkst uzglabāt oriģinālajā kastītē līdz 6 nedēļām temperatūrā līdz 30°C. Ja zāles netiek izlietotas 6 nedēļu laikā, tās ir jāiznīcina.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,8 ml sterils šķīdums injekcijām vienreiz lietojamā 1. klases stikla šļircē ar pievienotu 27. izmēra ½ collu (12,7 mm) nerūsējošā tērauda adatu, stingru adatas apvalku un silikonizētu hlorbutilelastomēra aizbāzni pildspalvveida pilnšļircē.

Iepakojumā ir viena vienreiz lietojama pildspalvveida pilnšļirce.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1875/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 6. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE - PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Wainzua 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
eplontersenum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā pildspalvveida pilnšīrcē ir 45 mg eplontersena (eplontersena nātrija sāls formā) 0,8 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, bezūdens dinātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, sāļsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pildspalvveida pilnšīrce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Atvērt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1875/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

wainzua 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Wainzua 45 mg
injekcija
eplontersenum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,8 ml

6. CITA

AstraZeneca

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Wainzua 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *eplontersenum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Wainzua un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Wainzua lietošanas
3. Kā lietot Wainzua
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Wainzua
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Wainzua un kādam nolūkam to lieto

Wainzua aktīvā viela eplontersens pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antisensa oligonukleotīdiem.

Wainzua lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar pārmantotas transtiretīna amiloidozes (ATTRv) izraisītiem nervu bojājumiem visā ķermenī (polineiopātiju).

Cilvēkiem ar ATTRv ir bojātas transtiretīna (TTR) obaltumvielas molekulas un tās viegli sabrūk. Sabrukušā proteīna daļas salīp un veido tā saucamos amiloīda izgulsnējumus, kas var uzkrāties ap nerviem un nervos, kā arī citās ķermeņa daļās, un traucē normālu nervu darbību.

Wainzua darbojas, samazinot aknās sintezētā TTR proteīna daudzumu. Tā rezultātā asinīs ir mazāk TTR proteīna, no kā varētu veidoties amiloīda izgulsnējumi, un tas var palīdzēt mazināt slimības simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms Wainzua lietošanas

Nelietojiet Wainzua šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret eplontersenu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Wainzua lietošanas laikā Jums būs nepieciešami A vitamīnu saturoši uztura bagātinātāji. Šīs zāles samazina A vitamīna daudzumu asinīs. Ārsts Jums pārbaudīs A vitamīna līmeni pirms terapijas.

- Ārsts lūgs Jums ārstēšanas laikā **katru dienu iekšķīgi lietot A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju.**

Zema A vitamīna līmeņa pazīmes var būt redzes traucējumi īpaši naktī, sausas acis, neskaidra vai aizmiglota redze.

- **Ja pamanāt kādus redzes traucējumus** vai kādas citas ar acīm saistītas problēmas Wainzua lietošanas laikā, **konsultējieties ar ārstu**. Ja nepieciešams, ārsts nosūtīs Jūs pie acu ārsta uz pārbaudi.

Pirms Wainzua lietošanas uzsākšanas Jums ir **jāapstiprina, ka nav iestājusies grūtniecība**. Gan pārāk augsts, gan pārāk zems A vitamīna līmenis var kaitēt vēl nedzimušam bērnam. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Wainzua lietošanas laikā ir **jālieto efektīva kontracepcija** (skatīt sadaļu “Grūtniecība un barošana ar krūti” tālāk šajā instrukcijā).

- A vitamīna līmenis var saglabāties zems vairāk nekā 15 nedēļas pēc pēdējās Wainzua devas saņemšanas.
- **Pastāstiet ārstam, ja plānojat grūtniecību.** Ārsts Jums liks pārtraukt Wainzua un A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanu. Ārsts arī raudzīsies, lai Jūsu A vitamīna līmenis būtu normalizējies, pirms Jūs plānosiet grūtniecību.
- **Pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā Jums neplānoti ir iestājusies grūtniecība.** Ārsts Jums liks pārtraukt Wainzua lietošanu. Pirmajos 3 grūtniecības mēnešos ārsts var likt Jums pārtraukt A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanu. Pēdējo 6 grūtniecības mēnešu laikā ārsts var Jums rekomendēt atsākt A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju lietošanu, ja A vitamīna līmenis nav normalizējies, jo pēdējo 3 grūtniecības mēnešu laikā ir palielināts A vitamīna deficīta risks.

Bērni un pusaudži

Wainzua nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tā drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav noskaidrota.

Citas zāles un Wainzua

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Wainzua pazeminās A vitamīna līmeni asinīs, un A vitamīns ir svarīgs normālai vēl nedzimušā bērna attīstībai (skatīt sadaļu “Bridinājumi un piesardzība lietošanā” iepriekš šajā instrukcijā).

- Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas ar Wainzua laikā ir **jālieto efektīva kontracepcija**.
- Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu par piemērotām kontracepcijas metodēm.
- Pirms Wainzua lietošanas uzsākšanas Jums ir jāapstiprina, ka nav iestājusies grūtniecība.
- Ja plānojat grūtniecību vai ārstēšanas laikā esat grūtniece, **pastāstiet to ārstam**. Ārsts Jums ieteiks pārtraukt Wainzua lietošanu.

Grūtniecība

Jūs nedrīkstat lietot Wainzua grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Wainzua aktīvā viela var izdalīties ar mātes pienu. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja barojat vai plānojat barot bērnu ar krūti. Ārsts Jums var likt pārtraukt Wainzua lietošanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Wainzua ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Ārsts Jums pastāstīs, vai Jūsu veselības stāvoklis ļauj Jums droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Wainzua satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā 0,8 ml devā, t.i., - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Wainzua

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ieteicamā deva ir 45 mg injekcija vienu reizi mēnesī.

Wainzua ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Injekciju var ievadīt vēdera rajonā ap nabu vai augšstilba augšējā daļā. Ja injekciju veic aprūpētājs vai veselības aprūpes speciālists, Wainzua var injicēt arī augšdelma aizmugurē. Jūs nedrīkstat injicēt šīs zāles ādas zonās, kurās ir nobrāzumi, palielināts jutīgums, apsārtums vai sacietējums, kā arī rētās un bojātā ādā. Ir jāizvairās no injekcijas tieši nabā.

Jūs kopā ar ārstu vai medmāsu izlemsiet, vai patstāvīgi veiksiet Wainzua injekcijas, vai arī Jums to injicēs aprūpētājs vai veselības aprūpes speciālists. Jūs vai Jūsu aprūpētājs tiksiet apmācīti, kā pareizi sagatavot un injicēt šīs zāles. Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas rūpīgi izlasiet “Norādījumus par lietošanu” (kas ir sniegti atsevišķā bukletā).

Ārsts norādīs, cik ilgi Jums jāsaņem Wainzua. Nepārtrauciet ārstēšanos, izņemot gadījumus, kad to darīt liek ārsts.

Ja esat lietojis Wainzua vairāk, nekā noteikts

Ja esat injicējis pārāk daudz zāļu, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības vai dodieties uz slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Rīkojieties šādi pat tad, ja Jums nav simptomu. Paņemiet līdzī zāļu kastīti vai pildspalvveida pilnšļirci.

Ja esat aizmirsis lietot Wainzua

Ja esat izlaidis Wainzua devu, lietojiet nākamo devu, tiklīdz iespējams, un pēc tam turpiniet injekcijas vienu reizi mēnesī. Nedrīkst ievadīt dubultu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems A vitamīna līmenis, ko nosaka asins analīzēs.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- apsārtums (eritēma), nieze un sāpes injekcijas ievadīšanas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu**. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par

blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Wainzua

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Ja nepieciešams, Wainzua ārpus ledusskapja oriģinālajā kastītē drīkst uzglabāt **līdz 6 nedēļām** temperatūrā līdz 30°C. Ja ārpus ledusskapja uzglabātās zāles netiek izlietotas 6 nedēļu laikā, tās ir jāiznīcina.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Wainzua satur

Aktīvā viela ir eplontersens. Vienā pildspalvveida pilnšļircē ir 45 mg eplontersena (eplontersena nātrija sāls formā) 0,8 ml šķīduma.

Citas sastāvdaļas ir nātrija dihidrogēnfosfāts, bezūdens dinātrija hidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām. pH korekcijai var būt izmantota sālsskābe un nātrija hidroksīds (skatīt "Wainzua satur nātriju" 2. punktā).

Wainzua ārējais izskats un iepakojums

Wainzua ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums injekcijām (injekcija).

Wainzua ir pieejams iepakojumā pa 1 vienreiz lietojamai pildspalvveida pilnšļircei.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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 Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836836

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU
WAINZUA 45 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
(eplontersens)

Šie norādījumi par lietošanu satur informāciju par zāļu injicēšanu, izmantojot Wainzua 45 mg šķīdumu injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas un katru reizi, kad saņemat jaunu pildspalvveida pilnšļirci, izlasiet šos norādījumus par lietošanu. Tajos var būt iekļauta jauna informācija. Šī informācija neaizstāj pārrunas ar veselības aprūpes speciālistu par Jūsu medicīnisko stāvokli vai ārstēšanu.

Jūsu veselības aprūpes speciālistam jāparāda Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā pareizi lietot pildspalvveida pilnšļirci. Ja Jums vai Jūsu aprūpētājam ir kādi jautājumi, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms pildspalvveida pilnšļirces lietošanas

- Glabājiet WAINZUA pildspalvveida pilnšļirci ledusskapī 2–8°C temperatūrā oriģinālā kastītē. Ja nepieciešams, neatvērtu kastīti 6 nedēļas var uzglabāt istabas temperatūrā līdz 30°C.
- Glabājiet pildspalvveida pilnšļirci kastītē, līdz esat gatavs to lietot.
- Katrā pildspalvveida pilnšļircē ir 1 deva un to var lietot tikai vienu reizi.
- Devu ievada tikai injekcijas veidā zem ādas (subkutāni).

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir:

- bijusi sasalusi;
- bijusi nomesta, bojāta vai ir bijusi atvērta
- ir beidzies tās derīguma termiņš (EXP).

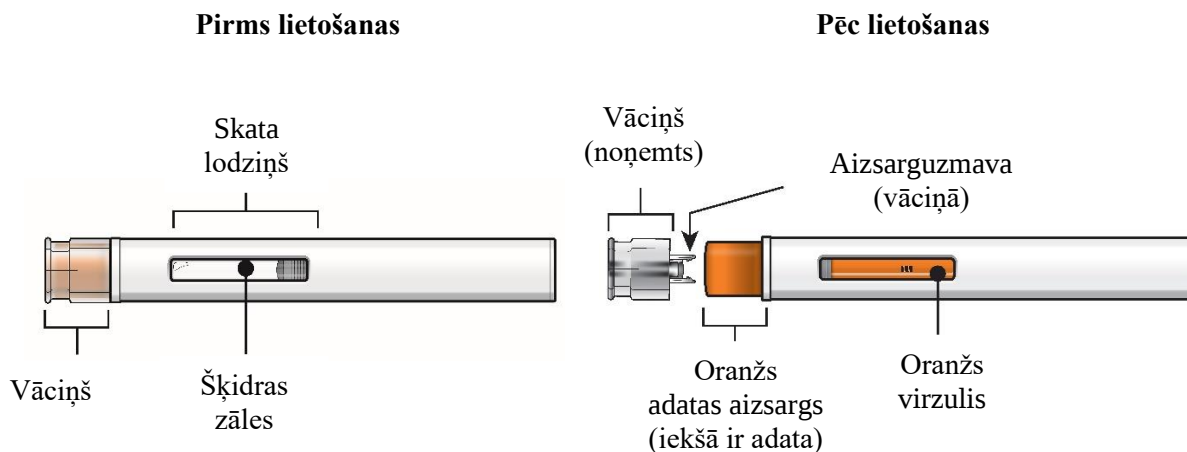
Nedodiet savu pildspalvveida pilnšļirci nevienam citam.

- Glabājiet pildspalvveida pilnšļirci un visas zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Jūsu pildspalvveida pilnšļirce

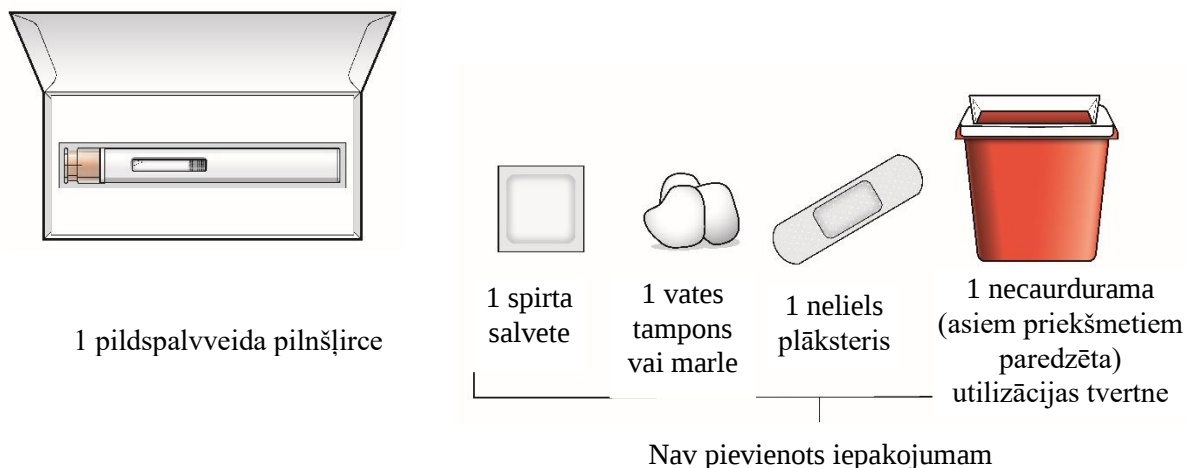
Vāciņu **noņemiet** tikai tieši pirms injekcijas.

Nepieskarieties oranžajam adatas aizsargam.



Sagatavošanās injekcijai

1. solis - savāciet injekcijai nepieciešamos priekšmetus



2. solis - izņemiet no ledusskapja un nogaidiet 30 minūtes

Pirms injekcijas 30 minūtes glabāiet pildspalvveida pilnšļirci kastītē istabas temperatūrā no 20 līdz 25°C.

- **Nesildiet** nekādā citā veidā. Piemēram, **nesildiet** to mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai citu siltuma avotu tuvumā.
- Sargājiet no gaismas un tiešas saules gaismas iedarbības.



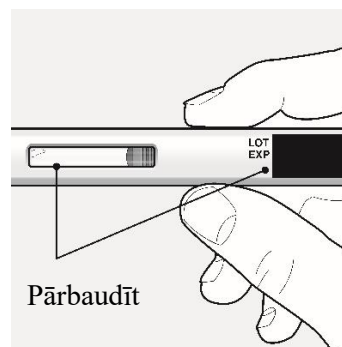
3. solis - izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no kastītes un pārbaudiet

Pārbaudiet, vai pildspalvveida pilnšļirce nav bojāta.

Pārbaudiet derīguma termiņu (EXP).

Pārbaudiet šķidrumu caur skata lodziņu.

- Ir normāli, ja šķidrumā ir redzami mazi gaisa burbuļi.
- Šķidrumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.
- **Nelietojiet**, ja šķidrums ir saduļķots, mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas.



Zāļu injicēšana ar pildspalvveida pilnšļirci

4. solis – izvēlieties injekcijas vietu

Jūs vai Jūsu aprūpētājs varat injicēt zāles augšstilba priekšpusē vai vēdera lejasdaļā (vēdera sienā).

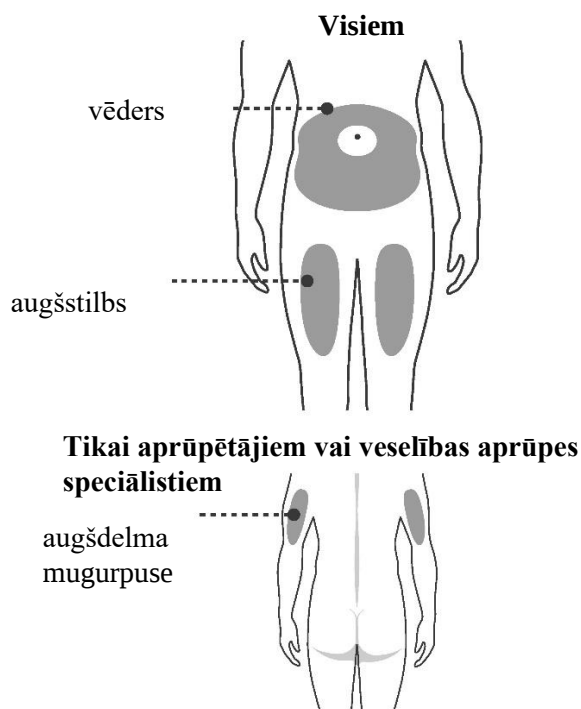
Aprūpētājs vai veselības aprūpes speciālists drīkst Jums injicēt zāles arī augšdelma mugurpusē.

Nemēģiniet pats sev injicēt augšdelmā.

Katrai injekcijai izvēlieties injekcijas vietu, kas ir vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas.

Neinjicējiet:

- apvidū, kas ir 5 cm attālumā no nabas;
- vietā, kur āda ir apsārtusi, silta, jutīga, ar nobrāzumu, zvīņojoša vai cieta;
- rētās, vietās, kur āda ir bojāta, mainījusi krāsu vai tetovēta;
- caur apģērbu.

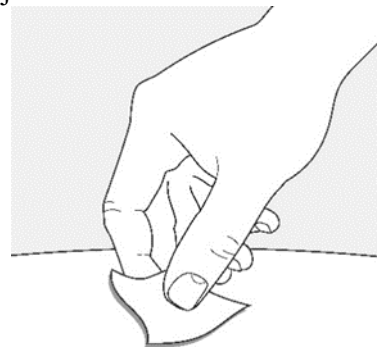


5. solis – nomazgājiet rokas un notīriet injekcijas vietu

Nomazgājiet rokas kārtīgi ar ziepēm un ūdeni.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti vai ar ziepēm un ūdeni. Ļaujiet tai nožūt.

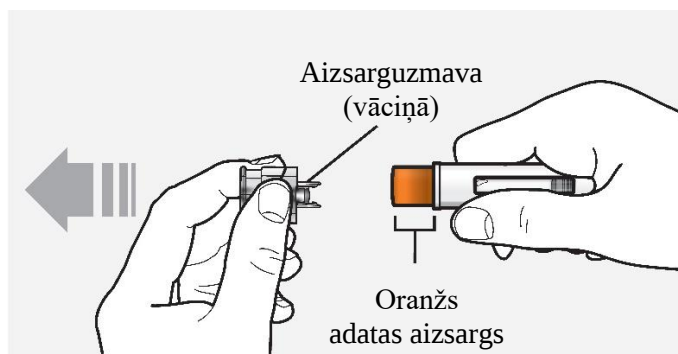
Nepieskarieties notīrītajam apvidum pirms injekcijas.



6. solis – noņemiet vāciņu

Ar vienu roku turiet pildspalvveida pilnšļirces korpusu un ar otru roku uzmanīgi ar taisnvirziena kustību noņemiet vāciņu. Tagad ir redzams oranžs adatas aizsargs, un adata ir paslēpta zem tā.

- Izmetiet caurspīdīgo vāciņu.
- **Nepieskarieties** adatai un **nespiediet** oranžo adatas aizsargu ar pirkstu.



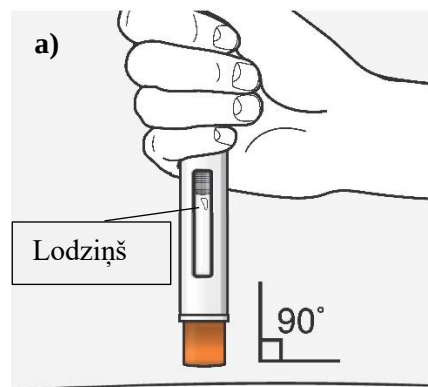
- **Nelieciet** atpakaļ pildspalvveida pilnšļirces vāciņu. Tā rezultātā zāles var izplūst priekšlaicīgi vai var tikt bojāta pildspalvveida pilnšļirce.

7. solis – injekcija

Injicējiet zāles ar pildspalvveida pilnšļirci, izpildot **a), b), c) un d)** attēlos sniegtos norādījumus.

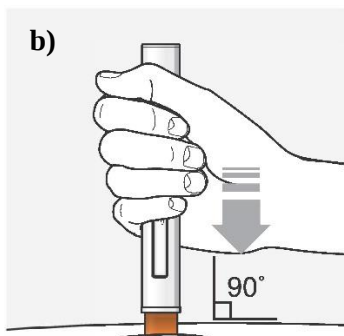
Injicējot zāles, 10 sekundes piespiediet un turiet pildspalvveida pilnšļirci, līdz oranžais virzulis aizpilda skata lodziņu. Injekcijas sākumā var būt dzirdams pirmais klikšķis, bet injekcijas beigās - otrais klikšķis. Tas ir normāli.

Pēc injekcijas sākuma **nekustiniet** pildspalvveida pilnšļirci un **nemainiet** tās novietojumu.



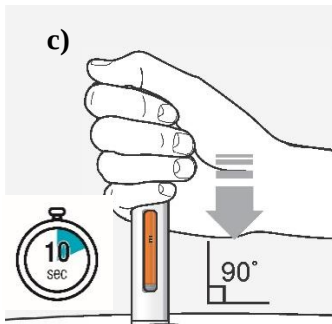
Pildspalvveida pilnšļirces novietošana.

- Novietojiet oranžo adatas aizsargu tieši uz ādas (90 grādu leņķī).
- Pārliecinieties, vai redzat skata lodziņu.



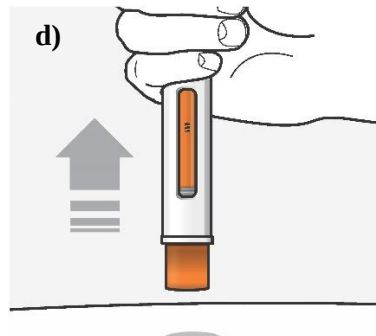
Stingri piespiediet un turiet.

- Iespējams, Jūs uzreiz dzirdēsiet **pirmo klikšķi**, kas liecina, ka injekcija ir sākusies.
- Oranžais virzulis pārvietosies uz leju skata lodziņā.



Turiet stingri piespiestu aptuveni 10 sekundes.

- Oranžais virzulis aizpildīs skata lodziņu.
- Injekcijas beigās Jūs varat dzirdēt **otro klikšķi**.



Pēc injekcijas pabeigšanas, taisnā virzienā atceliet pildspalvveida pilnšļirci.

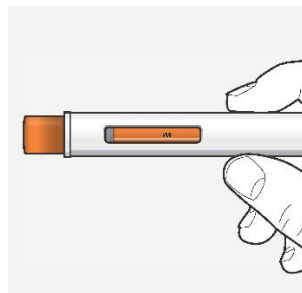
- Oranžais adatas aizsargs noslīdēs uz leju un fiksēsies pārklājot adatu.

8. solis – pārbaudiet skata lodziņu

Pārbaudiet skata lodziņu, lai pārliccinātos, ka ir injicētas visas zāles.

Ja oranžais virzuļa stienis neaizpilda skata lodziņu, iespējams, Jūs neesat saņēmis visu devu.

Ja tā notiek vai Jums ir kādas citas bažas, sazinieties ar savu ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.



Pirms injekcijas

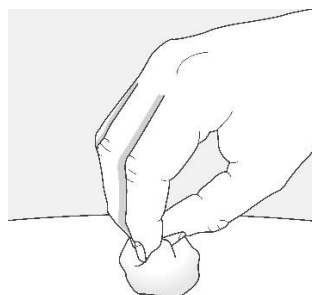


Pēc injekcijas

9. solis – pārbaudiet injekcijas vietu

Injekcijas vietā var būt neliels asiņš vai šķidrums. Tas ir normāli.

Ja nepieciešams, piespiediet apvidum vates tamponu vai marli un uzlieciet nelielu pārsēju.



10. solis – izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci

Tūlīt pēc lietošanas ievietojiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci **asim priekšmetiem paredzētajā utilizācijas tvertnē**.

Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci sadzīves atkritumos.



Norādījumi par utilizāciju

Pilno tvertni izmetiet atbilstoši veselības aprūpes speciālista vai farmaceita norādījumiem. **Nenododiet** šo utilizācijas tvertni atkārtotai pārstrādei.