

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wainzua 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 45 mg eplontersen (als natriumeplontersen) in 0,8 ml oplossing.

Elke ml bevat 56 mg eplontersen (als natriumeplontersen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze tot gele oplossing (pH van ongeveer 7,4 en osmolaliteit 250 tot 330 mOsm/kg).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Wainzua is geïndiceerd voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (ATTRv) bij volwassen patiënten met polyneuropathie stadium 1 of stadium 2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden voorgeschreven en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose.

Dosering

De aanbevolen dosering van eplontersen is 45 mg, maandelijks toegediend.

Bij patiënten die met Wainzua worden behandeld, wordt suppletie van vitamine A van ongeveer, maar niet hoger dan, 2500 IE tot 3000 IE per dag geadviseerd (zie rubriek 4.4).

De behandeling moet zo snel mogelijk na het optreden van de symptomen worden gestart (zie rubriek 5.1).

De beslissing om de behandeling voort te zetten bij patiënten bij wie de ziekte zich ontwikkelt tot polyneuropathie stadium 3 dient te worden genomen door de arts op basis van de algehele baten- en risicobeoordeling.

Gemiste dosis

Als een dosis Wainzua is overgeslagen, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden toegediend. De dosering moet met maandelijkse tussenpozen worden hervat vanaf de datum van de laatste dosis; er mag geen dubbele dosis worden toegediend.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 45 tot < 90 ml/min/1,73 m²). Eplontersen is niet onderzocht bij patiënten met een eGFR < 45 ml/min/1,73 m² of eindstadium nierfalen (zie rubriek 5.2) en mag bij deze patiënten uitsluitend worden gebruikt indien het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie. Eplontersen is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie en mag bij deze patiënten uitsluitend worden gebruikt indien het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het potentiële risico (zie rubriek 5.2).

Patiënten die een levertransplantatie ondergaan

De veiligheid en werkzaamheid van Wainzua zijn niet onderzocht bij patiënten die een levertransplantatie ondergaan. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Wainzua bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Wainzua is voor subcutaan gebruik. Wainzua is een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik.

De eerste injectie die door de patiënt of verzorger wordt toegediend, moet onder begeleiding van een voldoende gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg plaatsvinden. Patiënten en/of zorgverleners moeten worden getraind in de subcutane toediening van Wainzua.

De voorgevulde pen moet ten minste 30 minuten vóór gebruik uit de koelkast worden gehaald en vóór injectie op kamertemperatuur zijn. Andere verwarmingsmethoden mogen niet worden gebruikt.

Inspecteer de oplossing visueel vóór gebruik. De oplossing moet kleurloos tot geel zijn. Niet gebruiken als vóór toediening troebelheid, deeltjes of verkleuring wordt waargenomen.

Bij zelftoediening moet Wainzua in de buik of het bovenbeen gebied worden geïnjecteerd. Als een zorgverlener de injectie toedient, kan ook de achterkant van de bovenarm worden gebruikt.

Wainzua mag niet worden geïnjecteerd in een huid met blauwe plekken, in een gevoelige, rode of harde huid, in littekens of in een beschadigde huid en het gebied rond de navel moet worden vermeden.

Uitgebreide instructies voor toediening met de voorgevulde pen zijn te vinden in de ‘Gebruiksaanwijzing’.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vitamine A-deficiëntie

Op basis van het werkingsmechanisme wordt verwacht dat Wainzua de serumconcentratie van vitamine A (retinol) tot onder de normale waarden zal verlagen (zie rubriek 5.1). Serumspiegels van vitamine A onder de ondergrens van de normaalwaarde moeten worden gecorrigeerd en alle eventuele oculaire symptomen of tekenen gerelateerd aan vitamine A-deficiëntie moeten worden onderzocht voordat de behandeling met Wainzua wordt gestart.

Patiënten die Wainzua krijgen, moeten orale vitamine A-supplementen nemen van ongeveer, maar niet hoger dan, 2.500 IE (voor vrouwen) tot 3.000 IE (voor mannen) per dag om het potentiële risico op oculaire symptomen als gevolg van vitamine A-deficiëntie te verminderen. Verwijzing voor oogheelkundig onderzoek wordt aanbevolen als patiënten oculaire symptomen ontwikkelen die passen bij vitamine A-deficiëntie, waaronder verminderd nachtzicht of nachtblindheid, aanhoudende droge ogen, oogontsteking, hoornvliesontsteking of -zweer, verdikking van het hoornvlies of perforatie van het hoornvlies.

Tijdens de eerste 60 dagen van de zwangerschap kunnen zowel te hoge als te lage vitamine A-spiegels in verband worden gebracht met een verhoogd risico op foetale misvormingen. Daarom moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de behandeling wordt gestart en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.6). Als een vrouw van plan is zwanger te worden, moeten Wainzua en de suppletie van vitamine A worden stopgezet en moeten de serumspiegels van vitamine A worden gemonitord en weer op het normale niveau zijn voordat een poging tot conceptie ondernomen wordt.

In geval van een ongeplande zwangerschap moet Wainzua worden stopgezet. Vanwege de lange halfwaardetijd van eplontersen (zie rubriek 5.2) kan zelfs na stopzetting van de behandeling een vitamine A-deficiëntie ontstaan. Er kan geen advies worden gegeven over het voortzetten of stopzetten van suppletie van vitamine A tijdens het eerste trimester van een ongeplande zwangerschap. Als suppletie van vitamine A wordt voortgezet, mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 3.000 IE per dag, vanwege het gebrek aan onderbouwende gegevens over hogere doses. Daarna moet suppletie van vitamine A 2.500 IE tot 3.000 IE per dag in het tweede en derde trimester worden hervat als de serumspiegels van vitamine A nog niet naar normaal zijn teruggekeerd, vanwege het verhoogde risico op vitamine A-deficiëntie in het derde trimester.

Het is niet bekend of suppletie van vitamine A tijdens de zwangerschap voldoende zal zijn om een vitamine A-deficiëntie te voorkomen als de zwangere vrouw Wainzua blijft krijgen. Vanwege het werkingsmechanisme van eplontersen is het echter onwaarschijnlijk dat het verhogen van de suppletie van vitamine A tot meer dan 3.000 IE per dag tijdens de zwangerschap de serumspiegels van retinol corrigeert en een dergelijke verhoging kan schadelijk zijn voor de moeder en de foetus.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,8 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Uit in-vitro-onderzoek blijkt dat eplontersen geen substraat of remmer van transporteiwitten is, geen interactie aangaat met geneesmiddelen die sterk aan plasma-eiwitten binden, en geen remmer of inductor is van CYP-enzymen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wainzua zal de plasmaspiegels van vitamine A verlagen, wat cruciaal is voor de normale ontwikkeling van de foetus. Het is niet bekend of suppletie van vitamine A voldoende zal zijn om het risico voor de foetus te verminderen (zie rubriek 4.4). Om deze reden moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de

behandeling met Wainzua wordt gestart en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie toepassen.

Als een vrouw van plan is zwanger te worden, moeten Wainzua en suppletie van vitamine A worden stopgezet en moeten de serumspiegels van vitamine A worden gemonitord en weer normaal zijn voordat een poging tot conceptie wordt ondernomen (zie rubriek 4.4). De serumspiegels van vitamine A kunnen gedurende meer dan 15 weken na de laatste behandelingsdosis verlaagd blijven.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van eplontersen bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Vanwege het potentiële teratogene risico dat voortkomt uit een onevenwichtige vitamine A-spiegel, mag Wainzua niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en niet door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. In geval van zwangerschap moet nauwlettend toezicht worden gehouden op de foetus en de vitamine A-status, vooral tijdens het eerste trimester (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of eplontersen of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Wainzua moet worden gestaakt dan wel dat van behandeling met Wainzua moet worden afgezien, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van eplontersen op de menselijke vruchtbaarheid. Dieronderzoek heeft geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Eplontersen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling met eplontersen waren een verlaagde vitamine A-spiegel (97% van de patiënten) en braken (9% van de patiënten).

Tabel van bijwerkingen

De veiligheidsgegevens weerspiegelen de blootstelling aan Wainzua bij 144 patiënten met polyneuropathie veroorzaakt door ATTRv (ATTRv-PN) gerandomiseerd naar eplontersen en die ten minste één dosis eplontersen kregen. 130 patiënten voltooiden de behandeling met eplontersen tot en met week 85. De gemiddelde behandelingsduur was 541 dagen (bereik: 57 tot 582 dagen).

De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC). Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de voorkeurstermen ingedeeld naar afnemende frequentie en vervolgens naar afnemende ernst. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld voor Wainzua

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Erytheem op de injectieplaats	Vaak
	Pijn op de injectieplaats	Vaak
	Pruritus op de injectieplaats	Vaak
Onderzoeken	Vitamine A verlaagd	Zeer vaak*

* Gebaseerd op laboratoriumbevindingen dat vitamine A tijdens het onderzoek onder de ondergrens van de normaalwaarde lag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosis eplontersen. In geval van een overdosis moet ondersteunende medische zorg worden verleend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige middelen voor het centraal zenuwstelsel, ATC-code: N07XX21

Werkingsmechanisme

Eplontersen is een N-acetylgalactosamine (GalNAc) geconjugeerd 2'-O-2-methoxyethyl-gemodificeerd chimerisch gapmer-antisense-oligonucleotide (ASO) met een gemengde backbone van fosforothioaat- en fosfaatdiester-internucleotidebindingen. Het GalNAc-conjugaat maakt gerichte afgifte van het ASO aan hepatocyten mogelijk. De selectieve binding van eplontersen aan het transthyretine (TTR) messenger-RNA (mRNA) in de hepatocyten veroorzaakt de afbraak van zowel mutant als wildtype (normaal) TTR-mRNA. Dit voorkomt de synthese van TTR-eiwit in de lever, wat resulteert in significante verlagingen van de spiegels van gemuteerd en wildtype TTR-eiwit dat door de lever in de bloedsomloop wordt uitgescheiden.

Farmacodynamische effecten

In het klinische onderzoek bij patiënten met ATTRv-PN die eplontersen kregen, werd bij de eerste beoordeling (week 5) een afname van de serum-TTR-concentraties waargenomen en bleven de TTR-concentraties afnemen tot en met week 35. Er werd gedurende de gehele duur van de behandeling van 85 weken een aanhoudende afname van de TTR-concentratie waargenomen. De gemiddelde (SD) procentuele reductie van de serum-TTR ten opzichte van baseline was 82,1% (11,7) in week 35, 83,0% (10,4) in week 65 en 81,8% (13,4) in week 85 bij behandeling met eplontersen. Een vergelijkbare afname ten opzichte van baseline in serum-TTR-concentraties werd waargenomen ongeacht geslacht, ras, leeftijd, regio, lichaamsgewicht, cardiomyopathiestatus, eerdere behandeling, Val30Met-mutatiestatus, ziektestadium en klinische diagnose van familiale amyloïdcardiomyopathie bij baseline.

TTR is een transportereiwit voor retinolbindend eiwit 4, dat het belangrijkste transporteiwit van vitamine A (retinol) is. Daarom wordt verwacht dat een verlaging van de plasma-TTR zal resulteren in een verlaging van de plasmaspiegels van retinol tot onder de ondergrens van normaal.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van eplontersen werden onderzocht in een gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek (NEURO-TTRransform) waaraan in totaal 168 volwassen patiënten met ATTRv-PN deelnamen. De patiënten werden in een 6:1 ratio gerandomiseerd naar een subcutane injectie met 45 mg eplontersen elke 4 weken (N=144) of 284 mg inotersen per week (N=24) als referentiegroep. Van de 144 naar eplontersen gerandomiseerde patiënten voltooiden 140 (97,2%) patiënten de behandeling tot en met week 35 en 135 (93,8%) voltooiden de behandeling tot en met week 65.

Een externe placebocontrole bestond uit een placebocohort van patiënten uit het pivotale onderzoek naar inotersen (NEURO-TTR): een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met ATTRv-PN. Dat cohort kreeg eenmaal per week subcutane injecties met placebo. Beide onderzoeken hanteerden identieke selectiecriteria.

De kenmerken van de eplontersengroep en externe placebogroep waren over het algemeen vergelijkbaar, en er werd rekening gehouden met potentiële disbalans in de belangrijkste baselinekenmerken (Val30Met-mutatiestatus, ziektestadium en eerdere behandeling) in de vooraf gespecificeerde statistische analyse.

Van de 144 naar eplontersen gerandomiseerde patiënten was de mediane leeftijd van de patiënt bij baseline 51,5 jaar (bereik 24 tot 82), 30,6% was ≥ 65 jaar oud en 69,4% van de patiënten was man. Er waren 20 verschillende TTR-varianten vertegenwoordigd: 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%) en overigen (24,3%, inclusief Ala97Ser (15%)). Bij baseline had 79,9% van de patiënten stadium 1 van de ziekte (lopen onaangetast; lichte sensorische, motorische en autonome neuropathie in de onderste ledematen), 20,1% had stadium 2 van de ziekte (hulp bij het lopen vereist; matige beperking van de onderste ledematen, bovenste ledematen en romp) en er waren geen patiënten met stadium 3-ziekte. 69,4% van de patiënten was eerder behandeld met tafamidis of diflunisal.

Bij de analyse in week 66 omvatten de co-primaire eindpunten de procentuele verandering ten opzichte van baseline in de serum-TTR-concentratie in week 65, de verandering ten opzichte van baseline in de mNIS+7-score en de verandering ten opzichte van baseline in de Norfolk QoL-DN-totaalscore in week 66, allemaal wanneer eplontersen werd toegediend vergeleken met placebo.

De mNIS+7 is een objectieve beoordeling van neuropathie en omvat de samengestelde scores NIS en Modified +7. In de versie van de mNIS+7 die in het onderzoek is gebruikt, meet de NIS objectief stoornissen in de hersenzenuwfunctie, spierkracht, reflexen en gewaarwordingen en beoordeelt de Modified +7 de hartslagrespons op diepe ademhaling, kwantitatieve sensorische tests (aanraak-, druk- en hittepijn) en elektrofyysiologie van perifere zenuwen. De gevalideerde versie van de mNIS+7-score die in het onderzoek werd gebruikt, had een bereik van -22,3 tot 346,3 punten, waarbij hogere scores een grotere ernst van de ziekte vertegenwoordigden.

De Norfolk QoL-DN schaal is een door de patiënt gerapporteerde beoordeling die de subjectieve ervaring van neuropathie evalueert in de volgende domeinen: fysiek functioneren/dikkevezelneuropathie, algemene dagelijkse levensverrichtingen, symptomen, dunnevezelneuropathie en autonome neuropathie. De versie van de Norfolk QoL-DN die in het onderzoek werd gebruikt, had een bereik van -4 tot 136 punten, waarbij hogere scores een grotere beperking vertegenwoordigden.

Andere secundaire eindpunten werden formeel hiërarchisch getest bij de analyse in week 66 en omvatten verandering ten opzichte van baseline in neuropathische symptomen en veranderingsscore, in de samenvattingsscore van de fysieke component van de korte gezondheidsenquête met 36 items (*short form 36-item health survey*, versie 2), in de polyneuropathie-invaliditeitsscore (PND-score) en in de voedingsstatus (*modified body mass index*).

Behandeling met eplontersen in het NEURO-TTRransform-onderzoek liet statistisch significante verbeteringen zien in alle eindpunten in week 35 en week 66 (zie tabel 2) vergeleken met de externe placebogroep (allemaal $p < 0,0001$).

Tabel 2: Samenvatting van de klinische werkzaamheid uit het NEURO-TTRansform-onderzoek

Analyse/ eindpunt	Gemiddelde (SD)		LSM verandering/procentuele verandering vanaf baseline, (geschatte SE) [95%-BI]		Eplontersen- Placebo* verschil in LSM [95%-BI]	p-waarde
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Veiligheids- gegevensset	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>Serum TTR, g/l¹</i>						
Baseline	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Week 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
Week 65	0,14 (0,04)	0,04 (0,02)	-10,2% (2,2) [-14,43; -5,87]	-80,2% (1,8) [-83,75; -76,72]	-70,1% [-75,02; -65,15]	p < 0,0001
<i>mNIS+7 samengestelde score¹</i>						
Baseline	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Week 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
Week 66	96,6 (50,2)	79,7 (44,9)	26,3 (2,6) [21,32; 31,38]	3,2 (2,5) [-1,75; 8,18]	-23,1 [-29,26; -17,01]	p < 0,0001
<i>Norfolk QoL-DN totale score¹</i>						
Baseline	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Week 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
Week 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
Volledige analyse set	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Neuropathie- symptomen en veranderingsscore, week 66 ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Fysieke componentscore van de korte gezondheidsenquête met 36 items, week 65 ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Gemodificeerde <i>body mass index</i> , week 65 ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Externe placebogroep uit een ander gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (NEURO-TTR).

¹ Gebaseerd op een ANCOVA met een referentiegebaseerde meervoudige imputatie voor ontbrekende gegevens aangepast aan de hand van 'propensity score' als wegingsfactor met vaste categorische effecten voor behandeling, tijd, interactie behandeling en tijd, ziektestadium, Val30M-mutatie, eerdere behandeling, vaste covariaten voor de baselinewaarde en de interactie baseline en tijd. Bij de methode referentiegebaseerde imputatie worden ontbrekende gegevens in de placebogroep en ontbrekende gegevens in de behandelgroep met eplontersen tijdens de behandeling,

geïmputeerd onder een binnen behandelarm ontbrekend gegeven bij willekeurige aanname. Voor een patiënt in de behandelgroep met eplontersen die stopte, werden ontbrekende gegevens geïmputeerd op basis van de placebogroep.² Gebaseerd op een MMRM aangepast met propensity-score als uitgangspunt van de weging, met vaste categorische effecten voor behandeling, tijd, interactie behandeling en tijd, ziektestadium, Val30M-mutatie, eerdere behandeling, vaste covariaten voor de baselinewaarde en de interactie baseline en tijd.

ANCOVA = analyse van covariantie; BI = betrouwbaarheidsinterval; LSM = *least squares mean*; MMRM = *mixed effects model with repeated measures*; mNIS+7 = gemodificeerde neuropathie-stoornisscore +7 (*modified neuropathy impairment score +7*); N = aantal deelnemers in groep; Norfolk QoL-DN = *Norfolk quality of life* – vragenlijst over diabetische neuropathie; SD = standaarddeviatie; SE = *standard error*; TTR = transthyretine.

Het secundaire eindpunt van de verandering ten opzichte van baseline in de PND-score in week 65 was statistisch significant in het voordeel van eplontersen ($p = 0,02$). In de eplontersengroep ervoeren meer patiënten een verbetering ten opzichte van baseline in de PND-score dan in de externe placebogroep (5,7% vs. 3,4%) en in de eplontersengroep ondervonden minder patiënten een verslechtering ten opzichte van baseline dan in de externe placebogroep (12,8% vs. 22,0%).

Patiënten die eplontersen kregen, ondervonden vergelijkbare verbeteringen ten opzichte van placebo wat betreft de verlaging van de serum-TTR-concentratie, samengestelde mNIS+7-score en Norfolk QoL-DN-totaalscore in alle subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, ras, regio, Val30Met-mutatiestatus, cardiomyopathiestatus, klinische diagnose van familiale amyloïdcardiomyopathie bij baseline en ziektestadium.

Tot het einde van de behandeling met eplontersen in week 85 bleven de reductie van de TTR-concentratie en het waargenomen effect op de samengestelde mNIS+7-score aanhouden, en bleef de gemiddelde Norfolk QoL-DN-totaalscore stabiel.

Immunogeniciteit

In het klinische onderzoek bij patiënten met ATTRv-PN ontwikkelden na een behandelingsperiode van 84 weken (mediane behandelingsduur van 561 dagen [80 weken], bereik: 57 tot 582 dagen) 58 patiënten (40,3%) antilichamen tegen geneesmiddel (ADA's). ADA's tegen eplontersen hadden de neiging om aanhoudend te zijn, met een late aanvang (mediane aanvang 223 dagen) en een lage titer (mediane piektiter 200). Bij de patiënten die positief testten op antilichamen tegen eplontersen was er geen klinisch betekenisvolle impact op de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek of farmacodynamiek van eplontersen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met eplontersen in alle subgroepen van pediatrische patiënten met transthyretine-amyloïdose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van Wainzua zijn onderzocht door het meten van de plasmaconcentraties eplontersen na subcutane toediening van enkelvoudige en meervoudige doses (eenmaal per 4 weken) bij gezonde proefpersonen en van meervoudige doses (eenmaal per 4 weken) bij patiënten met ATTRv-PN.

Absorptie

Na subcutane toediening wordt eplontersen snel in de systemische circulatie opgenomen, waarbij de maximale plasmaconcentratie na ongeveer 2 uur wordt bereikt, gebaseerd op populatieschattingen. Populatieschattingen van de maximale steady-state concentraties (C_{max}), voorspelde dalconcentraties (C_{dal}) en oppervlakte onder de curve (AUC_T) waren respectievelijk 0,218 $\mu\text{g/ml}$, 0,0002 $\mu\text{g/ml}$ en 1,95 $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$, na toediening van 45 mg eenmaal per 4 weken bij patiënten met ATTRv-PN. Er werd geen accumulatie van de C_{max} en AUC van eplontersen in plasma waargenomen na herhaalde dosering (eenmaal per 4 weken). Er werd accumulatie waargenomen in C_{dal} en de *steady state* werd na ongeveer 17 weken bereikt.

Distributie

Eplontersen is sterk gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (> 98%). De populatieschatting voor het schijnbaar centraal distributievolume bedraagt 12,9 l en het schijnbaar perifeer distributievolume is 11.100 l. Er wordt verwacht dat eplontersen na subcutane toediening voornamelijk naar de lever en de nierschors wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Eplontersen wordt door endo- en exonucleasen gemetaboliseerd tot korte oligonucleotidefragmenten van verschillende grootten, voornamelijk in de lever. Er waren geen belangrijke circulerende metabolieten bij de mens. Oligonucleotiden, waaronder eplontersen, worden niet gemetaboliseerd door CYP-enzymen.

Eliminatie

Eplontersen wordt voornamelijk geëlimineerd via metabolisme, gevolgd door renale excretie van de korte oligonucleotidemetabolieten. De gemiddelde fractie onveranderd ASO geëlimineerd via de urine, bedroeg minder dan 1% van de toegediende dosis binnen 24 uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 weken, gebaseerd op populatieschattingen.

Lineariteit/non-lineariteit

De C_{max} en AUC van eplontersen vertoonden een iets meer dan dosisproportionele stijging na enkelvoudige subcutane doses variërend van 45 tot 120 mg (d.w.z. 1 tot 2,7 maal de aanbevolen dosis) bij gezonde vrijwilligers.

Speciale populaties

Op basis van een farmacokinetisch populatiemodel is het onwaarschijnlijk dat lichaamsgewicht, geslacht, ras en Val30Met-mutatiestatus een klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan eplontersen hebben. Definitieve beoordelingen waren in sommige gevallen beperkt omdat covariabelen beperkt waren door de over in het algemeen lage aantallen.

Ouderen

Er werden geen algemene verschillen in farmacokinetiek waargenomen tussen volwassen en oudere patiënten (≥ 65 jaar).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van een nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van eplontersen te onderzoeken. Een farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyse liet geen klinisch betekenisvolle verschillen zien in de farmacokinetiek of farmacodynamiek van eplontersen op basis van lichte en matige nierinsufficiëntie ($eGFR \geq 45$ tot 90 ml/min). Eplontersen is niet onderzocht bij patiënten met een $eGFR < 45 \text{ ml/min}$ of bij patiënten met eindstadium nierfalen.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van leverinsufficiëntie op eplontersen te onderzoeken. Een farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyse liet geen klinisch betekenisvolle verschillen zien in de farmacokinetiek of farmacodynamiek van eplontersen op basis van een lichte leverinsufficiëntie (totaalbilirubine $\leq 1 \times \text{ULN}$ en ASAT $> 1 \times \text{ULN}$ of totaalbilirubine $> 1,0$ tot $1,5 \times \text{ULN}$ en elke ASAT-waarde). Eplontersen is niet onderzocht bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (totaalbilirubine $> 1,5$ tot $3 \times \text{ULN}$ en elke ASAT) of ernstige leverinsufficiëntie (totaalbilirubine > 3 tot $10 \times \text{ULN}$ en elke ASAT) of bij patiënten die eerder een levertransplantatie hebben ondergaan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxicologie

Herhaalde toediening van 24 mg/kg/week eplontersen gedurende 13 weken of 25 mg/kg/maand eplontersen gedurende 9 maanden bij apen verminderde het TTR-eiwit in plasma met respectievelijk 69% en 52%. Er waren geen toxicologisch relevante bevindingen gerelateerd aan deze farmacologische remming van TTR-expressie.

De meeste bevindingen die werden waargenomen na herhaalde subcutane toediening gedurende maximaal 6 maanden bij muizen en 9 maanden bij apen waren niet nadelig en gerelateerd aan de opname en accumulatie van eplontersen door verschillende celtypen in meerdere organen van alle geteste diersoorten, waaronder monocysten/macrofagen, epitheelcellen van de proximale tubuli van de nier, Kupffer-cellen van de lever en histiocytische celfiltraten in lymfeklieren en injectieplaatsen.

Bij één aap werd in het 13 weken durende toxiciteitsonderzoek een ernstig verlaagd aantal bloedplaatjes waargenomen, geassocieerd met spontane bloedingen, gepresenteerd als hematoom en petechiën, bij de hoogste geteste dosis (24 mg/kg/week). Soortgelijke bevindingen werden niet waargenomen bij de NOAEL van 6 mg/kg/week bij apen, wat overeenkomt met meer dan 70 maal de AUC bij mensen bij de aanbevolen therapeutische dosis eplontersen.

Genotoxiciteit/carcinogeniteit

Eplontersen vertoonde *in vitro* en *in vivo* geen genotoxisch potentieel en was niet carcinogeen bij ras.H2-transgene muizen.

Reproductieve toxiciteit

Eplontersen had geen effecten op de vruchtbaarheid of de embryo-foetale ontwikkeling bij muizen tot 38 maal (gebaseerd op een humane equivalente dosis) de aanbevolen maandelijkse humane dosis van 45 mg. Eplontersen is farmacologisch niet actief bij muizen. Daardoor konden in dit onderzoek enkel effecten worden vastgelegd die verband hielden met de chemie van eplontersen. Er werd echter geen effect op de vruchtbaarheid of de embryo-foetale ontwikkeling waargenomen met een muisspecifiek analoog van eplontersen bij muizen, wat geassocieerd was met > 90% remming van de TTR-mRNA-expressie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Watervrij dinatriumwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Wainzua kan in de originele doos, ongekoeld, tot maximaal 6 weken beneden 30°C worden bewaard. Als het niet binnen 6 weken wordt gebruikt, moet het worden afgevoerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,8 ml steriele oplossing voor injectie voor eenmalig gebruik, glazen injectiespuit type I met een roestvrijstalen naald van 27 gauge ½ inch (12,7 mm), stugge naaldbeschermer en gesiliconiseerde chloorbutyl-elastomeer stop in een voorgevulde pen.

Verpakkingsgrootte van één voorgevulde pen voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1875/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOORGEVULDE PEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Wainzua 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
eplontersen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde pen bevat 45 mg eplontersen (als natriumeplontersen) in 0,8 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, watervrij dinatriumwaterstoffosfaat, natriumchloride, zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde pen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1875/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

wainzua 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Wainzua 45 mg
injectie
eplontersen
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,8 ml

6. OVERIGE

AstraZeneca

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Wainzua 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen eplontersen

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Wainzua en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Wainzua en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Wainzua is eplontersen. Dit is een soort geneesmiddel dat antisense-oligonucleotide wordt genoemd.

Wainzua wordt gebruikt om volwassenen te behandelen met schade aan de zenuwen in het hele lichaam (polyneuropathie). Dit komt door erfelijke transthyretineamyloïdose (ATTRv).

Bij mensen met ATTRv is het eiwit transthyretine (TTR) kapot en breekt het makkelijk. Hierdoor klontert het samen en maakt het amyloïd-afzettingen. Deze kunnen zich ophopen rond of in de zenuwen en andere plaatsen in het lichaam. Dit zorgt ervoor dat de zenuwen niet meer normaal kunnen werken.

Wainzua zorgt ervoor dat de lever minder TTR-eiwit maakt. Hierdoor is er ook minder TTR-eiwit in het bloed dat voor amyloïd-afzettingen kan zorgen. Dit kan helpen de klachten van de ziekte te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

U heeft extra vitamine A nodig tijdens de behandeling met Wainzua. Wainzua verlaagt de hoeveelheid vitamine A in uw bloed. Uw arts controleert hoeveel vitamine A u heeft voor de start van de behandeling.

- Uw arts vraagt u om tijdens de behandeling **elke dag via de mond (oraal) extra vitamine A te nemen.**

Klachten door weinig vitamine A in het bloed kunnen zijn: slecht zien vooral 's nachts, droge ogen, wazig of troebel zien of oogontsteking (rode ogen, pijn, te veel traanvocht of ander vocht en/of het gevoel dat er iets in het oog zit).

- **Neem contact op met uw arts als u problemen heeft met zien** of als u andere oogproblemen heeft wanneer u Wainzua gebruikt. Uw arts stuurt u door naar een oogspecialist voor controle als dat nodig is.

U moet zeker weten dat u niet zwanger bent voordat u met de behandeling met Wainzua begint. Te veel vitamine A of te weinig vitamine A in uw bloed kan slecht zijn voor de ontwikkeling van uw ongeboren baby. Vrouwen die zwanger kunnen worden **moeten een goed werkend middel gebruiken dat zorgt dat zij niet zwanger worden (effectieve anticonceptie)** tijdens de behandeling met Wainzua (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" verderop in deze bijsluiter).

- De hoeveelheid vitamine A in uw bloed kan na de laatste dosis Wainzua meer dan 15 weken laag blijven.
- **Vertel het uw arts als u zwanger wilt worden.** Uw arts zal u vertellen dat u moet stoppen met Wainzua en met de extra vitamine A. Uw arts zal er ook voor zorgen dat de hoeveelheid vitamine A in uw bloed weer normaal is voordat u probeert zwanger te worden.
- **Vertel het uw arts als u ongepland zwanger wordt tijdens de behandeling.** Uw arts zal u vertellen dat u moet stoppen met Wainzua. In de eerste 3 maanden van uw zwangerschap kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het innemen van de extra vitamine A. Tijdens de laatste 6 maanden van uw zwangerschap kan uw arts u vertellen om de extra vitamine A wel weer in te nemen. Uw arts zal dit zeggen als de hoeveelheid vitamine A in uw bloed nog niet normaal is. Dit is omdat er tijdens de laatste 3 maanden van de zwangerschap een grotere kans is op te weinig vitamine A in uw bloed.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Wainzua mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is nog niet bekend of het veilig is en of het werkt voor deze groep mensen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Wainzua nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wainzua zorgt voor minder vitamine A in uw bloed. Vitamine A is belangrijk voor de normale ontwikkeling van uw ongeboren baby (zie de rubriek "Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen" eerder in deze bijsluiter).

- **U moet een goed werkend middel gebruiken dat zorgt dat u niet zwanger kunt worden (effectieve anticonceptie)** tijdens de behandeling met Wainzua als u een vrouw bent die zwanger kan worden.
- Praat met uw arts of verpleegkundige over het passende middel dat zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptie).
- U moet zeker weten dat u niet zwanger bent voordat u met de behandeling met Wainzua begint.
- **Vertel het uw arts** als u zwanger wilt worden of als u zwanger bent tijdens de behandeling. Uw arts zal u adviseren Wainzua niet meer te gebruiken.

Zwangerschap

U mag Wainzua niet gebruiken als u zwanger bent.

Borstvoeding

Het is niet bekend of de werkzame stof van Wainzua in de moedermelk kan komen. Er is mogelijk een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt. Geeft u borstvoeding of wilt u borstvoeding geven? Vertel dat dan aan uw arts voordat u met de behandeling begint. Uw arts kan u vertellen Wainzua niet meer te gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Wainzua invloed heeft op hoe u rijdt of hoe u machines bedient. Uw arts vertelt u of u veilig kunt rijden en machines kunt bedienen.

Wainzua bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,8 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is een spuit (injectie) van 45 mg 1 keer per maand.

Wainzua wordt gegeven als een injectie onder de huid (subcutaan gebruik). Deze injectie kan worden gegeven in de buik of in het bovenbeen. Als de injectie wordt gegeven door een verzorger of zorgverlener, kan Wainzua ook in de achterkant van uw bovenarm gegeven worden. Geef de injectie met het medicijn niet in blauwe plekken, littekens of beschadigde huid. Geef de injectie ook niet in gevoelige huid en niet in huid die rood of hard is. Geef de injectie niet in het gebied rond de navel.

U en uw arts of verpleegkundige beslissen of Wainzua door uzelf, door uw verzorger of door een zorgverlener wordt gegeven. U of uw verzorger krijgt training over de juiste manier om dit geneesmiddel klaar te maken en in te spuiten. Lees de 'Gebruiksaanwijzing' goed voordat u de voorgevulde pen gebruikt (de 'Gebruiksaanwijzing' krijgt u als los boekje).

Uw arts vertelt u hoe lang u Wainzua moet krijgen. Stop niet met de behandeling tenzij uw arts u dat vertelt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u te veel ingespoten? Zoek dan direct medische hulp of ga naar de afdeling 'Spoed' van een ziekenhuis. Doe dit ook als u geen klachten heeft. Neem de verpakking of pen van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u vergeten dit middel te gebruiken? Gebruik dan zo snel mogelijk de volgende dosis. Ga vanaf dan door met uw maandelijkse injecties. Gebruik geen dubbele dosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Lage hoeveelheid vitamine A. Dit is te zien in bloedonderzoeken

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Overgeven
- Roodheid (erytheem), jeuk (pruritus) en/of pijn op de plek waar de injectie gegeven is

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de voorgevulde pen en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Als het nodig is, kan Wainzua in de oorspronkelijke verpakking **maximaal 6 weken** buiten de koelkast bewaard worden bij een temperatuur lager dan 30°C. Gooi ongekoeld geneesmiddel weg als het niet binnen 6 weken gebruikt is.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eplontersen. In een voorgevulde pen zit 45 mg eplontersen (als natriumeplontersen) in 0,8 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, watervrij dinatriumwaterstoffosfaat, natriumchloride en water voor injecties. Zoutzuur en natriumhydroxide kunnen worden gebruikt om de pH aan te passen (zie “Wainzua bevat natrium” in rubriek 2).

Hoe ziet Wainzua eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Wainzua is een oplossing voor injectie. Deze is helder, kleurloos tot geel.

Wainzua is te krijgen in een verpakking met 1 voorgevulde pen om 1 keer te gebruiken.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor

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 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

GEBRUIKSAANWIJZING

Wainzua 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (eplontersen)

In deze gebruiksaanwijzing staat hoe een injectie met Wainzua 45 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen gegeven wordt.

Lees deze gebruiksaanwijzing voordat u voor het eerst uw voorgevulde pen gebruikt en elke keer als u een nieuwe pen krijgt. Er kan nieuwe informatie zijn. Deze informatie vervangt niet een gesprek met uw zorgverlener over uw gezondheid en uw behandeling.

Uw zorgverlener moet aan u of aan uw verzorger laten zien wat de juiste manier is om de voorgevulde pen te gebruiken. Heeft u of uw verzorger vragen? Vraag het aan uw zorgverlener.

Belangrijke informatie die u moet kennen voordat u de pen gebruikt

- Bewaar de Wainzua pen in een koelkast, tussen 2°C en 8°C in de oorspronkelijke doos. Als het nodig is, kan een niet geopende doos maximaal 6 weken op kamertemperatuur (maximaal 30°C) bewaard worden.
- Bewaar de pen in de doos totdat u de pen gebruikt.
- Elke pen bevat 1 dosis. Elke pen kan maar 1 keer gebruikt worden.
- De dosis wordt alleen gegeven als een injectie onder de huid (subcutaan).

Gebruik de pen niet als:

- deze bevroren is geweest.
- deze is gevallen of beschadigd of als het lijkt alsof iemand geprobeerd heeft de verpakking te openen.
- de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) voorbij is.

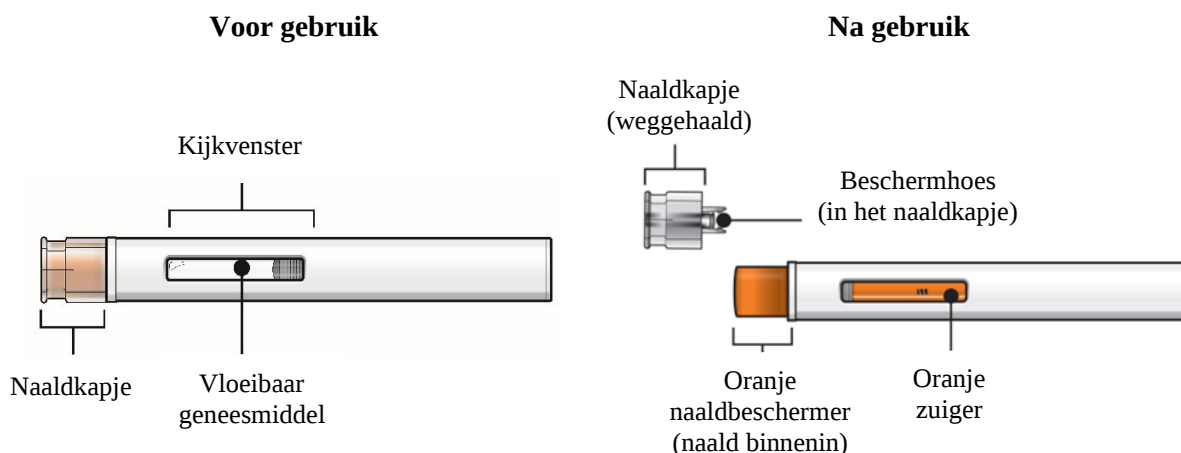
Deel uw pen niet met anderen.

- Houd uw pen en alle geneesmiddelen buiten het zicht en bereik van kinderen.

Uw voorgevulde pen

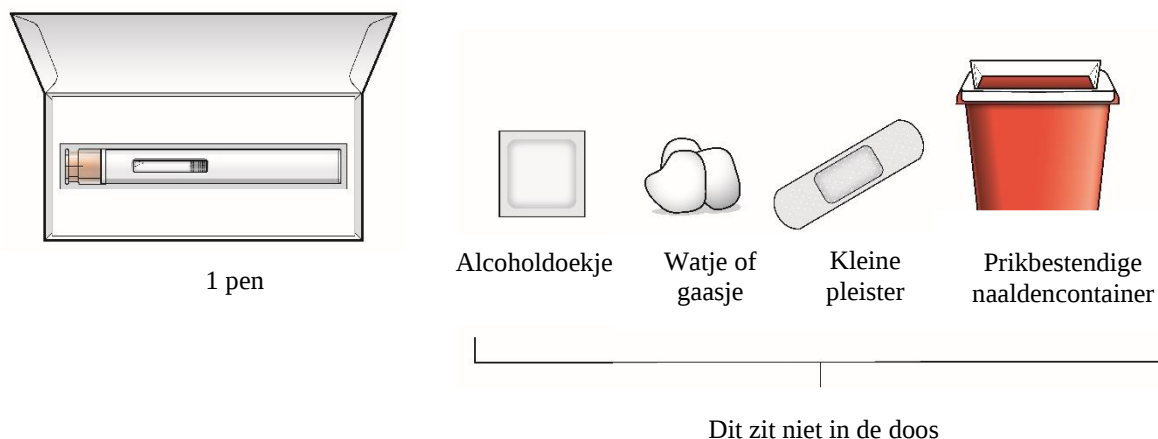
Haal het naaldkapje **niet** weg tot kort voordat u de injectie geeft.

Raak de oranje naaldbeschermer **niet** aan.



Vorbereiding om de injectie te geven

Stap 1 – Verzamel alles wat u nodig heeft voor uw injectie



Stap 2 – Haal uit de koelkast en wacht 30 minuten

Bewaar de voorgevulde pen 30 minuten op kamertemperatuur (20°C tot 25°C) in de doos voordat u de injectie geeft.

- **Verwarm niet** op een andere manier. Warm de pen bijvoorbeeld **niet** op in een magnetron of in heet water en plaats deze niet dichtbij andere warmtebronnen.
- Houd de pen weg van licht en van direct zonlicht.



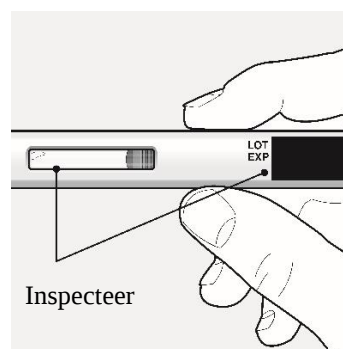
Stap 3 – Haal de voorgevulde pen uit de doos en inspecteer de pen

Controleer of de voorgevulde pen niet beschadigd is.

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP).

Controleer de vloeistof door het kijkvenster.

- Het is normaal dat u kleine luchtbelletjes in de vloeistof ziet.
- De vloeistof moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn.
- **Gebruik** de pen **niet** als de vloeistof troebel is, verkleurd is of er zichtbare deeltjes in zitten.



De injectie geven met uw voorgevulde pen

Stap 4 – Kies een injectieplaats

U of uw verzorger kan de injectie geven in de voorkant van uw dij of het onderste deel van uw buik.

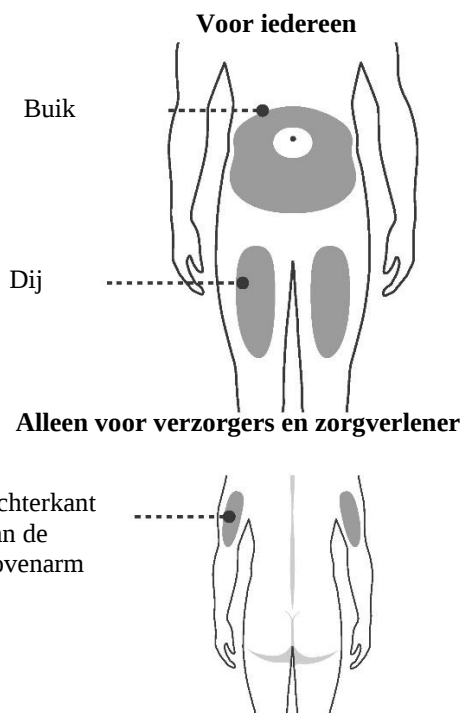
Een verzorger of zorgverlener kan u ook een injectie geven in de achterkant van uw bovenarm.

Probeer uzelf **niet** een injectie te geven in de bovenarm.

Kies voor elke injectie een plaats die 3 cm of meer verwijderd is van de plek waar u de laatste keer heeft geïnjecteerd.

Geef geen injectie:

- binnen 5 cm rond uw navel.
- op plekken waar de huid rood, warm, gevoelig, gekneusd (blauwe plekken heeft), schilferig of hard is.
- in littekens, beschadigde of verkleurde huid, of in een tatoeage.
- door kleding heen.

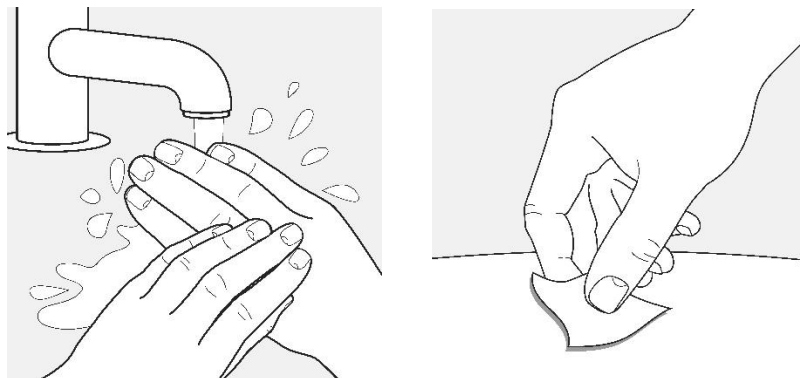


Stap 5 – Was uw handen en maak de injectieplaats schoon

Was uw handen goed met water en zeep.

Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje of met water en zeep. Laat aan de lucht drogen.

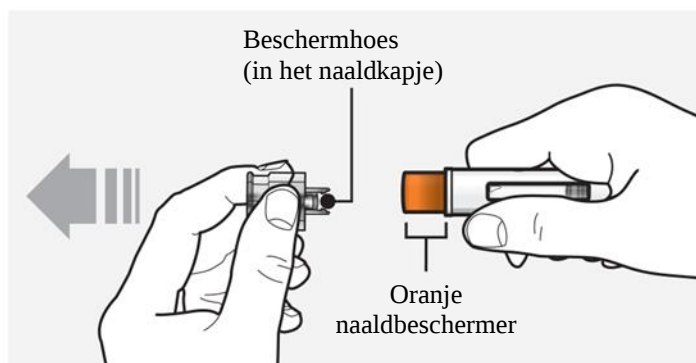
Raak de schoongemaakte plek **niet aan** vóór het inspuiten.



Stap 6 – Haal het naaldkapje eraf

Houd de pen met 1 hand vast. Trek het naaldkapje er voorzichtig met uw andere hand recht af. De oranje naaldbeschermer is nu zichtbaar. De naald zit hieronder verborgen.

- Gooi het naaldkapje weg.
- **Raak** de naald **niet** aan en **druk niet** met uw vinger op de oranje naaldbeschermer.



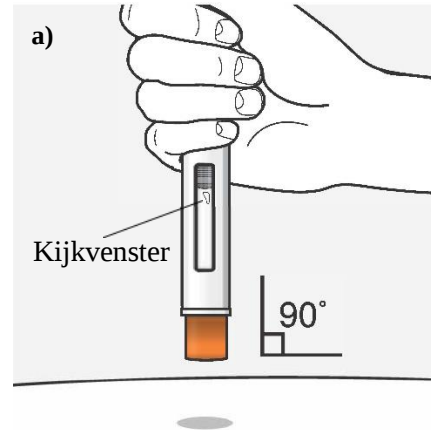
- **Plaats** het naaldkapje **niet terug** op de voorgevulde pen. Dit kan ervoor zorgen dat het geneesmiddel er te vroeg uitkomt of de voorgevulde pen beschadigt.

Stap 7 – De injectie geven

Geef de injectie met de voorgevulde pen door de stappen in de afbeeldingen **a, b, c en d** te volgen.

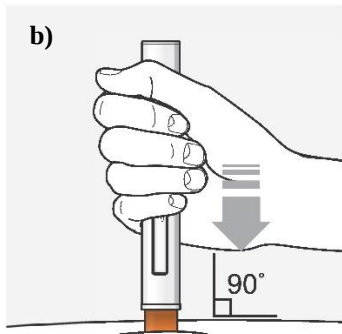
Houd bij het geven van de injectie de pen 10 seconden ingedrukt totdat de oranje zuiger het kijkvenster vult. U kunt een eerste 'klik' horen aan het begin van de injectie en een tweede 'klik' aan het einde van de injectie. Dit is normaal.

Beweeg of verander de voorgevulde pen **niet** van plaats nadat de injectie is gestart.



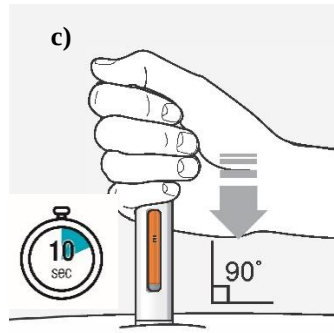
Plaats de voorgevulde pen.

- Plaats de oranje naaldbeschermer plat tegen uw huid (hoek van 90 graden).
- Zorg ervoor dat u het kijkvenster kunt zien.



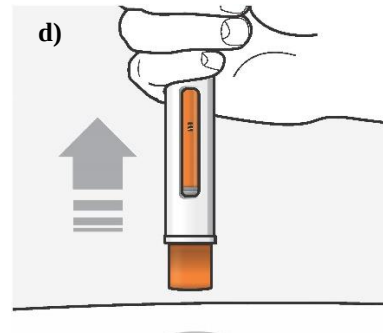
Druk stevig naar beneden en houd vast.

- U kunt een **eerste 'klik'** horen, dit vertelt u dat de injectie is gestart.
- De oranje zuiger beweegt omlaag in het kijkvenster.



Houd ongeveer 10 seconden stevig ingedrukt.

- De oranje zuiger vult het kijkvenster.
- U kunt een **tweede 'klik'** horen aan het einde van de injectie.



Til de pen recht omhoog als de injectie klaar is.

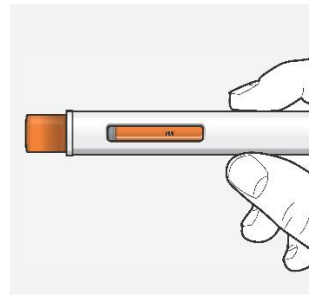
- De oranje naaldbeschermer schuift naar beneden en klikt vast op zijn plaats over de naald.

Stap 8 – Controleer het kijkvenster

Controleer het kijkvenster om er zeker van te zijn dat al het geneesmiddel is geïnjecteerd.

Als de oranje zuigerstang het kijkvenster niet vult, heeft u misschien niet de volledige dosis gekregen.

Als dit gebeurt, of als u andere vragen heeft, neem dan contact op met uw arts of zorgverlener.



Voor de injectie

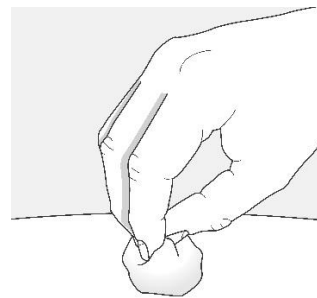


Na de injectie

Stap 9 – Controleer de injectieplaats

Er kan een klein beetje bloed of vocht op de injectieplaats zitten. Dit is normaal.

Wanneer nodig, druk dan met een watje of gaasje op de plaats en plak een kleine pleister.



Stap 10 – Gooi de gebruikte voorgevulde pen weg

Doe uw gebruikte pen meteen na gebruik in een prikbestendige naaldencontainer.

Gooi de pen **niet** bij het huishoudelijk afval.



Richtlijnen voor weggooien

Gooi de volle naaldencontainer weg volgens de aanwijzingen van uw zorgverlener of apotheker. **Gebruik** uw prikbestendige naaldencontainer **niet** nog een keer.