

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wainzua 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylt penn inneholder 45 mg eplontersen (som eplontersennatrium) i 0,8 ml oppløsning.

Hver ml inneholder 56 mg eplontersen (som eplontersennatrium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs til gul oppløsning (pH på ca. 7,4 og osmolalitet på 250 til 330 mosmol/kg).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Wainzua er indisert til behandling av arvelig transtyretinamyloidose (ATTRv) hos voksne pasienter med polynevropati i stadium 1 eller 2.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør forskrives og følges opp av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med arvelig transtyretinamyloidose.

Dosering

Den anbefalte dosen eplontersen er 45 mg administrert én gang i måneden.

Tilskudd av vitamin A på omtrent, men ikke mer enn, 2500 IE til 3000 IE vitamin A daglig anbefales for pasienter som behandles med Wainzua (se pkt. 4.4).

Behandlingen bør startes så tidlig som mulig etter symptomdebut (se pkt. 5.1).

Beslutningen om å fortsette behandlingen hos pasienter der sykdommen progredierer til polynevropati i stadium 3, skal tas basert på legens skjønn og generell nytte-risiko-vurdering.

Glemt dose

Dersom en dose Wainzua har blitt glemt, skal neste dose administreres så snart som mulig. Doseringen skal gjenopptas med månedlige intervaller fra datoen for den siste dosen. En dobbel dose skal ikke administreres.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] ≥ 45 til < 90 ml/min/1,73 m²). Eplontersen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med eGFR < 45 ml/min/1,73 m² eller terminal nyresvikt (se pkt. 5.2) og skal kun brukes hos disse pasientene hvis den forventede kliniske nytten oppveier den mulige risikoen.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Eplontersen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og skal kun brukes hos disse pasientene hvis den forventede kliniske nytten oppveier den mulige risikoen (se pkt. 5.2).

Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon

Sikkerhet og effekt av Wainzua har ikke blitt undersøkt hos pasienter som gjennomgår levertransplantasjon. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Wainzua hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Wainzua er til subkutan bruk. Wainzua er en ferdigfylt penn som er kun til engangsbruk.

Den første injeksjonen som administreres av pasienten eller omsorgspersonen, skal settes under veiledning av kvalifisert helsepersonell. Pasienter og/eller omsorgspersoner skal få opplæring i subkutan administrasjon av Wainzua.

Den ferdigfylte pennen skal tas ut av kjøleskapet minst 30 minutter før bruk og nå romtemperatur før injeksjon. Andre oppvarmingsmetoder skal ikke brukes.

Kontroller oppløsningen visuelt før bruk. Oppløsningen skal være fargeløs til gul. Skal ikke brukes hvis uklarhet, partikler eller misfarging observeres før administrasjon.

Ved egenadministrasjon skal Wainzua injiseres i magen (abdomen) eller øvre lår. Hvis omsorgspersonen administrerer injeksjonen, kan baksiden av overarmen også brukes.

Wainzua skal ikke injiseres i hud som er øm, rød, hard eller skadet, eller har blåmerker eller arr. Området rundt navlen skal unngås.

«Bruksanvisning» inneholder fullstendige instruksjoner for administrasjon med den ferdigfylte pennen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vitamin A-mangel

Basert på virkningsmekanismen forventes det at Wainzua reduserer serumnivået av vitamin A (retinol) til under normalt nivå (se pkt. 5.1). Et serumnivå av vitamin A som er under nedre normalgrense, skal korrigeres, og eventuelle øyerelaterte symptomer eller tegn forbundet med vitamin A-mangel skal utredes før behandling med Wainzua startes.

Pasienter som får Wainzua, skal ta oralt tilskudd på omtrent, men ikke mer enn, 2500 IE (kvinner) til 3000 IE (menn) vitamin A per dag for å redusere den mulige risikoen for øyerelaterte symptomer på grunn av vitamin A-mangel. Henvisning til oftalmologisk vurdering anbefales hvis pasientene får øyerelaterte symptomer som er forenlige med vitamin A-mangel, inkludert redusert nattesyn eller nattblindhet, vedvarende tørre øyne, øyeinflammasjon, inflammasjon eller sårdannelse på hornhinnen, fortykning av hornhinnen eller perforasjon av hornhinnen.

I de første 60 dagene av en graviditet kan både for høyt og for lavt vitamin A-nivå være forbundet med økt risiko for fostermisdannelser. Graviditet skal derfor utelukkes før behandlingsstart, og fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon (se pkt. 4.6). For kvinner som ønsker å bli gravide, skal Wainzua og vitamin A-tilskudd seponeres, og serumnivået av vitamin A skal overvåkes og ha gått tilbake til normalt nivå før unnfangelse forsøkes.

Ved uplanlagt graviditet skal Wainzua seponeres. På grunn av den lange halveringstiden til eplontersen (se pkt. 5.2) kan vitamin A-mangel oppstå også etter avsluttet behandling. Ingen anbefaling kan gis med hensyn til om vitamin A-tilskudd skal fortsettes eller avsluttes i første trimester av en uplanlagt graviditet. Hvis vitamin A-tilskudd fortsettes, skal den daglige dosen ikke overskride 3000 IE per dag, på grunn av mangel på data som støtter høyere doser. Deretter skal vitamin A-tilskudd på 2500 IE til 3000 IE per dag gjenopptas i andre og tredje trimester hvis vitamin A-nivået i serum ennå ikke har gått tilbake til det normale, på grunn av økt risiko for vitamin A-mangel i tredje trimester.

Det er ikke kjent om vitamin A-tilskudd under graviditet vil være tilstrekkelig til å forebygge vitamin A-mangel hvis den gravide kvinnen fortsetter å bruke Wainzua. Det er imidlertid ikke sannsynlig at en økning i vitamin A-tilskudd til over 3000 IE per dag under graviditet vil korrigere retinolnivået i serum på grunn av virkningsmekanismen til eplontersen, og en slik økning kan være skadelig for moren og fosteret.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 0,8 ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

In vitro-studier viser at eplontersen ikke er substrat for eller hemmer av transportører, ikke har interaksjoner med legemidler med høy plasmaproteinbinding og ikke er hemmer av eller induktor for CYP-enzym.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Wainzua reduserer plasmanivået av vitamin A, som er avgjørende for normal fosterutvikling. Det er ikke kjent om vitamin A-tilskudd er tilstrekkelig til å redusere risikoen for fosteret (se pkt. 4.4). Graviditet skal derfor utelukkes før behandling med Wainzua startes, og fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon.

For kvinner som ønsker å bli gravide, skal Wainzua og vitamin A-tilskudd seponeres, og serumnivået av vitamin A skal overvåkes og ha gått tilbake til det normale før unnfangelse forsøkes (se pkt. 4.4). Serumnivået av vitamin A kan være redusert i mer enn 15 uker etter siste behandlingsdose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av eplontersen hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). På grunn av den potensielle teratogene risikoen som er forbundet med et ubalansert vitamin A-nivå, skal Wainzua ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Ved graviditet skal fosteret og vitamin A-status overvåkes nøye, særlig i første trimester (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ukjent om eplontersen/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Wainzua skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelig informasjon om effektene av eplontersen på human fertilitet. Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet hos hanndyr eller hunndyr i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eplontersen har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene under behandling med eplontersen var redusert vitamin A-nivå (97 % av pasientene) og oppkast (9 % av pasientene).

Liste over bivirkninger i tabellform

Sikkerhetsdataene gjenspeiler eksponering for Wainzua hos 144 pasienter med polyneuropati forårsaket av ATTRv (ATTRv-PN) som ble randomisert til eplontersen, og som fikk minst én dose eplontersen. 130 pasienter fullførte behandlingen med eplontersen i løpet av uke 85. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 541 dager (variasjon: 57 til 582 dager).

Bivirkningene er oppført etter MedDRAs organklasser. Innenfor hver organklasse angis de foretrukne termene etter synkende frekvens og deretter etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Rapporterte bivirkninger for Wainzua

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Erytem på injeksjonsstedet	Vanlige
	Smerte på injeksjonsstedet	Vanlige

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
	Pruritus på injeksjonsstedet	Vanlige
Undersøkelser	Redusert vitamin A-nivå	Svært vanlige*

* Basert på laboratoriefunn som viser at vitamin A var under nedre normalgrense under studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikk behandling ved overdosering av eplontersen. Ved overdosering skal medisinsk støttebehandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX21.

Virkningsmekanisme

Eplontersen er et N-acetylgalaktosamin (GalNAc)-konjugert 2'-O-2-metoksyetyl-modifisert kimært gapmer-antisense-oligonukleotid (ASO) med en blandet «rygggrad» med fosfortioat- og fosfodiester-internukleotidbindinger. GalNAc-konjugatet muliggjør målrettet levering av ASO til levercellene. Eplontersens selektive binding til transtretins (TTR) budbringer-RNA (mRNA) i levercellene fører til nedbrytning av mRNA-et for både mutant TTR og villtype-TTR (normalt TTR). Dette hindrer syntese av TTR-proteinet i leveren og fører til signifikant reduksjon av nivået av mutert TTR-protein og villtype-TTR-protein som produseres i leveren og skilles ut i sirkulerende blod.

Farmakodynamiske effekter

I den kliniske studien av pasienter med ATTRv-PN som fikk eplontersen, ble det observert en reduksjon i serumkonsentrasjonen av TTR ved den første vurderingen (uke 5), og reduksjonen i TTR-konsentrasjonen fortsatte frem til uke 35. En vedvarende reduksjon i TTR-konsentrasjonen ble observert gjennom hele behandlingsperioden (85 uker). Gjennomsnittlig (SD) prosentvis reduksjon i serum-TTR fra baseline var 82,1 % (11,7) i uke 35, 83,0 % (10,4) i uke 65 og 81,8 % (13,4) i uke 85 ved behandling med eplontersen. En tilsvarende reduksjon fra baseline i serumkonsentrasjonen av TTR ble observert uavhengig av kjønn, etnisitet, alder, geografisk region, kroppsvekt, kardiomyopatistatus, tidligere behandling, Val30Met-mutasjonsstatus, sykdomsstadium og klinisk diagnose på familiær amyloid kardiomyopati ved baseline.

TTR er et bærerprotein for retinolbindende protein 4, som er hovedbærer av vitamin A (retinol). En reduksjon i plasma-TTR forventes derfor å føre til en reduksjon i retinolnivået i plasma til under nedre normalgrense.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til eplontersen ble evaluert i en randomisert, åpen, multisenterstudie (NEURO-TTRansform) som inkluderte totalt 168 voksne pasienter med ATTRv-PN. Pasientene ble randomisert i forholdet 6:1 til å få en subkutan injeksjon av eplontersen 45 mg hver 4. uke (N = 144) eller inotersen 284 mg hver uke (N = 24) som referansegruppe. Av de 144 pasientene som ble

randomisert til eplontersen, fullførte 140 (97,2 %) pasienter behandlingen i løpet av uke 35, og 135 (93,8 %) fullførte behandlingen i løpet av uke 65.

En ekstern placebokontroll bestod av en placebokohort med pasienter fra den pivotale studien av inotersen (NEURO-TTR): randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, klinisk multisenterstudie av voksne pasienter med ATTRv-PN. Denne kohorten fikk subkutane injeksjoner av placebo én gang i uken. De samme inklusjonskriteriene ble brukt i begge studiene.

Karakteristikaene i eplontersen-gruppen og den eksterne placebogruppen var stort sett de samme, og mulige ubalanser i nøkkelkarakteristika ved baseline (Val30Met-mutasjonsstatus, sykdomsstadium og tidligere behandling) ble tatt i betraktning ved den forhåndsspesifiserte statistiske analysen.

Blant de 144 pasientene som ble randomisert til eplontersen, var median pasientalder ved baseline 51,5 år (variasjon: 24 to 82). 30,6 % var ≥ 65 år, og 69,4 % av pasientene var menn. Tjue (20) forskjellige TTR-varianter var representert: Val30Met (59,0 %), Phe64Leu (3,5 %), Leu58His (2,8 %), Thr60Ala (2,8 %), Val122Ile (2,8 %), Ser77Tyr (2,1 %), Ser50Arg (1,4 %), Thr49Ala (0,7 %), Glu89Gln (0,7 %) og Annet (24,3 %, inkludert Ala97Ser (15 %)). Ved baseline hadde 79,9 % av pasientene sykdom i stadium 1 (ikke nedsatt evne til å bevege seg, mild sensorisk, motorisk og autonom nevropati i nedre ekstremiteter), 20,1 % hadde sykdom i stadium 2 (trengte hjelp til å bevege seg, moderat nedsatt funksjonsevne i nedre ekstremiteter, øvre ekstremiteter og trunkus), og det var ingen pasienter med sykdom i stadium 3. 69,4 % av pasientene hadde tidligere fått behandling med enten tafamidis eller diflunisal.

De ko-primære endepunktene ved analysen i uke 66 var prosentvis endring fra baseline i serumkonsentrasjon av TTR i uke 65, endring fra baseline i skår på spørreskjemaet mNIS+7 og endring fra baseline i total skår på spørreskjemaet Norfolk QoL-DN i uke 66, alt ved sammenligning mellom eplontersen og placebo.

mNIS+7 gir en objektiv vurdering av nevropati og består av de kombinerte skårene fra NIS og Modified +7. I den versjonen av mNIS+7 som brukes i studien, gir NIS en objektiv måling av svikt i kranialnervefunksjon, muskelstyrke, reflekser og sensorikk, og Modified +7 gir en vurdering av hjertefrekvensrespons ved dyp pusting, kvantitativ sensorisk testing (berøring/trykk og varme/smerte) og perifere nervers elektrofysiologi. I den validerte versjonen av mNIS+7-spørreskjemaet som ble brukt i studien, varierte poengene fra -22,3 til 346,3, og høyere skår representerte sykdom av høyere alvorlighetsgrad.

Norfolk QoL-DN-skalaen er en pasientrapportert vurdering som brukes til å evaluere den subjektive opplevelsen av nevropati innenfor følgende områder: fysisk funksjon / tykkfibernevropati, aktiviteter i dagliglivet, symptomer, tynnfibernevropati og autonom nevropati. I den versjonen av Norfolk QoL-DN som ble brukt i studien, varierte poengene fra -4 til 136, og høyere skår representerte større grad av nedsatt funksjonsevne.

Andre sekundære endepunkter ble formelt og hierarkisk testet ved analysen i uke 66 og omfattet endring fra baseline i skår på spørreskjemaet om nevropatisymptomer og endring (Neuropathy Symptom and Change), i skår for den fysiske komponenten (Physical Summary Score) av spørreskjemaet 36-Item Short Form Health Survey (versjon 2), i skår for nedsatt funksjonsevne knyttet til polynevropati (Polyneuropathy Disability Score, PND) og i ernæringsstatus (modifisert kroppsmasseindeks).

Behandling med eplontersen i NEURO-TTRansform-studien viste statistisk signifikant forbedring for alle endepunkter, i både uke 35 og uke 66 (se tabell 2), sammenlignet med den eksterne placebogruppen ($p < 0,0001$ for alle).

Tabell 2: Sammendrag av resultater knyttet til klinisk effekt fra NEURO-TTRansform-studien

Analyse/ endepunkt	Gjennomsnitt (SD)		Endring basert på LSM / endring i prosent fra baseline, (estimert SE) [95 % KI]		Forskjell i LSM mellom eplontersen og placebo* [95 % KI]	p-verdi
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Sikkerhets- analysesett	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>TTR i serum, g/l¹</i>						
Baseline	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Uke 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
Uke 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>Kombinert mNIS+7-skår¹</i>						
Baseline	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Uke 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
Uke 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>Total Norfolk QOL-DN-skår¹</i>						
Baseline	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Uke 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
Uke 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
Fullstendig analysesett	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Skår på spørreskjemaet Neuropathy Symptom and Change, uke 66 ²			8,2 [6,24, 10,12]	-0,0 [-1,92, 1,86]	-8,2 [-10,65, -5,76]	p < 0,0001
Skår for den fysiske komponenten av spørreskjemaet 36-Item Short Form Health Survey, uke 65 ²			-4,46 [-6,139, -2,770]	0,85 [-0,711, 2,412]	5,31 [3,195, 7,416]	p < 0,0001
Modifisert kroppsmasse- indeks, uke 65 ²			-90,8 [-112,84, -68,69]	-8,1 [-28,55, 12,42]	82,7 [54,64, 110,76]	p < 0,0001

* Ekstern placebogruppe fra en annen randomisert kontrollert studie (NEURO-TTR).

¹ Basert på en ANCOVA der det ble brukt en tilnærming med referansebasert multiippel imputasjon for manglende data, justert etter vektete tilbøyelighetsskåre (propensity score weights) med faste kategoriske effekter for behandling, tid, behandling-etter-tid-interaksjon, sykdomsstadium, Val30M-mutasjon, tidligere behandling, faste kovariater for baseline-verdien og baseline-etter-tid-interaksjonen. Som en del av tilnærmingen med referansebasert imputasjon blir manglende data i placebogruppen og manglende data i eplontersen-behandlingsgruppen mens behandlingen pågår, imputert basert på en antakelse om at dataene

mangler betinget tilfeldig innenfor behandlingsarmen. For en pasient i eplontersen-behandlingsgruppen som avsluttet deltakelsen, ble manglende data imputert basert på placebogrupper.

² Basert på en MMRM justert etter vektete tilbøyelighetsskårer med faste kategoriske effekter for behandling, tid, behandling-etter-tid-interaksjon, sykdomsstadium, Val30M-mutasjon, tidligere behandling, faste kovariater for baseline-verdien og baseline-etter-tid-interaksjonen.

ANCOVA = kovariansanalyse, KI = konfidensintervall, LSM = minste kvadraters gjennomsnitt (least squares mean), MMRM = blandet effektmodell med gjentatte målinger, mNIS+7 = modifisert Neuropathy Impairment Score +7, N = antall deltakere i gruppen, Norfolk QoL-DN = spørreskjemaet Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy, SD = standardavvik, SE = standard feil, TTR = transtyretin.

Det sekundære endepunktet endring fra baseline i PND-skår i uke 65 var statistisk signifikant i favør av eplontersen ($p = 0,02$). Flere pasienter i eplontersen-gruppen opplevde forbedring fra baseline i PND-skår sammenlignet med den eksterne placebogrupper (5,7 % vs. 3,4 %), og færre pasienter i eplontersen-gruppen opplevde forverring fra baseline sammenlignet med den eksterne placebogrupper (12,8 % vs. 22,0 %).

Pasientene som fikk eplontersen, opplevde tilsvarende forbedringer sammenlignet med placebogrupper når det gjaldt reduksjon av serumkonsentrasjonen av TTR, kombinert mNIS+7-skår og total Norfolk QoL-DN-skår i alle undergrupper, inkludert alder, kjønn, etnisitet, geografisk region, Val30Met-mutasjonsstatus, kardiomyopatistatus, klinisk diagnose på familiær amyloid kardiomyopati ved baseline og sykdomsstadium.

Ved slutten av behandlingen med eplontersen i uke 85 vedvarte reduksjonen i TTR-konsentrasjon og den observerte effekten på kombinert mNIS+7-skår, og den gjennomsnittlige totale Norfolk QoL-DN-skåren holdt seg stabil.

Immunogenisitet

I den kliniske studien av pasienter med ATTRv-PN utviklet 58 pasienter (40,3 %) behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet etter en behandlingsperiode på 84 uker (median behandlingsvarighet på 561 dager (80 uker), variasjonsbredde: 57 til 582 dager). Antistoffene mot eplontersen tenderte til å være vedvarende, med sen debut (median debut på 223 dager) og lav titer (median topp titer på 200). Hos pasientene som testet positivt for antistoffer mot eplontersen, var det ingen klinisk betydningsfull påvirkning på eplontersens effekt, sikkerhet, farmakokinetikk eller farmakodynamikk.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med eplontersen i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved transtyretinamyloidose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til Wainzua ble evaluert ved måling av plasmakonsentrasjonen av eplontersen etter subkutan administrasjon av enkeltdoser og flere doser (én gang hver 4. uke) hos friske forsøkspersoner og flere doser (én gang hver 4. uke) hos pasienter med ATTRv-PN.

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon absorberes eplontersen raskt i den systemiske sirkulasjonen, med en tid til maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 2 timer, basert på populasjonsestimater. Populasjonsestimater for maksimal konsentrasjon (C_{max}) ved steady-state, bunnkonsentrasjon (C_{trough}) og areal under kurven (AUC_{τ}) var på henholdsvis 0,218 mikrog/ml, 0,0002 mikrog/ml og 1,95 mikrog t/ml, etter dosering av 45 mg én gang hver 4. uke hos pasienter med ATTRv-PN. Ingen akkumulering i C_{max} og AUC for eplontersen ble observert i plasma etter gjentatt dosering (én gang hver 4. uke). Akkumulering ble observert i C_{trough} , og steady-state ble nådd etter ca. 17 uker.

Distribusjon

Eplontersen er i høy grad bundet til humane plasmaproteiner (> 98 %). Populasjonsestimatene for tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum er 12,9 l, og tilsynelatende perifert distribusjonsvolum er 11100 l. Det forventes at eplontersen distribueres hovedsakelig til leveren og nyrebarken etter subkutan dosering.

Biotransformasjon

Eplontersen metaboliseres av endo- og eksonukleaser til korte oligonukleotidfragmenter av varierende størrelse, hovedsakelig i leveren. Det var ingen vesentlige sirkulerende metabolitter hos mennesker. Oligonukleotid-baserte behandlinger, inkludert eplontersen, metaboliseres ikke via CYP-enzymmer.

Eliminasjon

Eplontersen elimineres hovedsakelig ved metabolisme, etterfulgt av renal utskillelse av de korte oligonukleotid-metabolittene. Gjennomsnittlig andel uendret antisense-oligonukleotid som elimineres via urin, er mindre enn 1 % av den administrerte dosen innen 24 timer. Terminal halveringstid er ca. 3 uker basert på populasjonsestimater.

Linearitet/ikke-linearitet

Det var en litt mer enn doseproporsjonal økning i C_{max} og AUC for eplontersen etter administrasjon av subkutane enkeltdoser fra 45 til 120 mg (dvs. 1 til 2,7 ganger den anbefalte dosen) hos friske frivillige.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er det usannsynlig at kroppsvekt, kjønn, etnisitet og Val30Met-mutasjonsstatus vil ha noen klinisk betydningsfull effekt på eksponeringen for eplontersen. Definitive vurderinger var begrenset i noen tilfeller, siden kovariater var begrenset på grunn av generelt lave tall.

Eldre populasjon

Ingen generelle forskjeller i farmakokinetikken ble observert mellom voksne og eldre (≥ 65 år) pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle kliniske studier har blitt utført for å undersøke hvordan nedsatt nyrefunksjon påvirker farmakokinetikken til eplontersen. En populasjonsfarmakokinetisk og -farmakodynamisk analyse viste ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til eplontersen basert på lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ($eGFR \geq 45$ til < 90 ml/min). Eplontersen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med $eGFR < 45$ ml/min eller hos pasienter med terminal nyresvikt.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle kliniske studier har blitt utført for å undersøke hvordan nedsatt leverfunksjon påvirker eplontersen. En populasjonsfarmakokinetisk og farmakodynamisk analyse viste ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til eplontersen basert på lett nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin $\leq 1 \times ULN$ og ASAT $> 1 \times ULN$, eller totalt bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times ULN$ og enhver ASAT). Eplontersen har ikke blitt undersøkt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin $> 1,5$ til $3 \times ULN$ og enhver ASAT) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin > 3 til $10 \times ULN$ og enhver ASAT) eller hos pasienter som tidligere har gjennomgått levertransplantasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksikologi

Gjentatt administrasjon av eplontersen i en dose på 24 mg/kg/uke i 13 uker eller 25 mg/kg/måned i 9 måneder hos aper førte til en reduksjon i TTR-protein i plasma på henholdsvis 69 % og 52 %. Det var ingen toksikologisk relevante funn relatert til denne farmakologiske hemmingen av TTR-ekspresjon.

De fleste funnene som ble observert etter gjentatt subkutan dosering i opptil 6 måneder hos mus og 9 måneder hos aper, var ikke skadelige og var relatert til opptak og akkumulering av eplontersen i ulike celletyper i flere organer hos alle testede dyrearter, inkludert monocytter/makrofager, epitelceller i proksimale nyretubuli, Kupffer-celler i leveren og histiocyttinfiltrater i lymfeknuter og på injeksjonssteder.

Hos en enkelt ape i den 13 ukers toksisitetstudien ble det observert kraftig redusert platetall forbundet med spontan blødning, i form av hematom og petekkier, ved den høyeste dosen som ble testet (24 mg/kg/uke). Det ble ikke observert lignende funn ved nulleffektverdien (No Observed Adverse Effect Level; NOAEL) på 6 mg/kg/uke hos aper, som tilsvarer mer enn 70 ganger human AUC ved den anbefalte terapeutiske eplontersen-dosen.

Genotoksisitet/karsinogenisitet

Eplontersen viste ikke genotoksisk potensial *in vitro* og *in vivo* og var ikke karsinogent hos transgene rasH2-mus.

Reproduksjonstoksisitet

Eplontersen hadde ingen effekt på fertilitet eller embryoføtal utvikling hos mus opptil 38 ganger (basert på human ekvivalent dose) den anbefalte månedlige dosen hos mennesker på 45 mg. Eplontersen er ikke farmakologisk aktivt hos mus. Derfor kunne det kun registreres effekter relatert til eplontersens kjemi i denne studien. Det ble imidlertid ikke konstatert noen effekt på fertilitet eller embryoføtal utvikling med en musespesifikk analog av eplontersen hos mus, som var forbundet med > 90 % hemming av TTR mRNA-ekspresjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Vannfritt dinatriumhydrogenfosfat
Natriumklorid
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Wainzua kan oppbevares i originalesken utenfor kjøleskap i opptil 6 uker under 30 °C. Hvis legemidlet ikke brukes i løpet av 6 uker, skal det destrueres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,8 ml steril injeksjonsvæske, oppløsning i en engangssprøyte av glass type I med forhåndsmontert 27 gauge 12,7 mm nål av rustfritt stål, stiv nålebeskyttelse og silikonisert stopper av klorbutyl-elastomer i en ferdigfylt penn.

Pakningsstørrelse med én ferdigfylt penn til engangsbruk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1875/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE, FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Wainzua 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
eplontersen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylt penn inneholder 45 mg eplontersen (som eplontersennatrium) i 0,8 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumklorid, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1875/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Wainzua 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Wainzua 45 mg
injeksjonsvæske
epiontersen
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,8 ml

6. ANNET

AstraZeneca

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Wainzua 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn eplontersen

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Wainzua er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Wainzua
3. Hvordan du bruker Wainzua
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Wainzua
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Wainzua er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Wainzua, eplontersen, er en type legemiddel som kalles antisense-oligonukleotid.

Wainzua brukes til å behandle voksne med skade på nerver i hele kroppen (polynevropati) som følge av arvelig transtyretinamyloidose (ATTRv).

Hos personer med ATTRv fungerer ikke proteinet transtyretin (TTR) som det skal og spaltes lett. Dette fører til at proteinet klumper seg sammen, slik at det dannes såkalte amyloide avleiringer. Disse avleiringene kan bygge seg opp rundt eller i nervene, og andre steder i kroppen, og hindre at nervene fungerer normalt.

Wainzua fungerer ved at det reduserer mengden TTR-protein som produseres i leveren. Dermed blir det mindre TTR-protein i blodet som kan danne amyloide avleiringer, og dette kan bidra til å redusere symptomene på sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Wainzua

Bruk ikke Wainzua:

- dersom du er allergisk overfor eplontersen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Du trenger vitamin A-tilskudd under behandlingen med Wainzua. Dette legemidlet reduserer mengden vitamin A i blodet. Legen kontrollerer vitamin A-nivået ditt før behandlingen.

- Legen vil be deg om å **ta et oralt vitamin A-tilskudd hver dag** under behandlingen.

Tegn på lavt vitamin A-nivå kan være dårlig syn, særlig om natten, tørre øyne, uklart eller tåkete syn, eller øyebetennelse (rødhet, smerter, overflødig produksjon av tårevæske eller annet sekret, eller en følelse av å ha rusk i øyet).

- **Snakk med lege hvis du får problemer med synet** eller andre øyeproblemer mens du bruker Wainzua. Om nødvendig vil legen henvise deg til kontroll hos øyespesialist.

Du **må få bekreftet at du ikke er gravid** før du starter behandlingen med Wainzua. Både for høyt og for lavt nivå av vitamin A kan skade utviklingen til det ufødte barnet. Kvinner som kan bli gravide, **skal bruke sikker prevensjon** under behandlingen med Wainzua (se avsnittet «Graviditet og amming» senere i dette pakningsvedlegget).

- Vitamin A-nivået kan være lavt i mer enn 15 uker etter siste dose av Wainzua.
- **Snakk med lege hvis du planlegger å bli gravid.** Legen vil be deg om å slutte å ta Wainzua og vitamin A-tilskudd. Legen vil også kontrollere at vitamin A-nivået har gått tilbake til det normale før du prøver å bli gravid.
- **Gi beskjed til legen hvis du blir uplanlagt gravid under behandlingen.** Legen vil be deg om å slutte å ta Wainzua. I de 3 første månedene av graviditeten kan legen be deg om å slutte å ta vitamin A-tilskudd. I de 6 siste månedene av graviditeten kan legen be deg om å gjenoppta vitamin A-tilskudd hvis vitamin A-nivået ennå ikke har gått tilbake til det normale, på grunn av økt risiko for vitamin A-mangel i de 3 siste månedene av graviditeten.

Barn og ungdom

Wainzua skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Wainzua

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som kan bli gravide

Wainzua reduserer vitamin A-nivået i blodet, og vitamin A er viktig for at det ufødte barnet skal utvikle seg normalt (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler» tidligere i dette pakningsvedlegget).

- Du **må bruke sikker prevensjon** under behandlingen med Wainzua hvis du er en kvinne som kan bli gravid.
- Snakk med lege eller sykepleier om passende prevensjonsmetoder.
- Du må få bekreftet at du ikke er gravid før du starter behandlingen med Wainzua.
- **Gi beskjed til legen** hvis du planlegger å bli gravid, eller hvis du blir gravid under behandlingen. Legen vil råde deg til å slutte å ta Wainzua.

Graviditet

Du skal ikke bruke Wainzua hvis du er gravid.

Amming

Det er ikke kjent om virkestoffet i Wainzua går over i morsmelk. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Gi beskjed til legen før du starter behandlingen, hvis du ammer eller planlegger å amme. Legen kan be deg om å slutte å ta Wainzua.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Wainzua vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Legen forteller deg om tilstanden din gjør at du trygt kan kjøre bil og bruke maskiner.

Wainzua inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose på 0,8 ml, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Wainzua

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er en 45 mg injeksjon én gang hver måned.

Wainzua gis som en injeksjon under huden (subkutan bruk). Injeksjonen kan settes i mageområdet (abdomen) eller øverst på låret. Hvis en omsorgsperson eller helsepersonell setter injeksjonen med Wainzua, kan den også settes på baksiden av overarmen. Du bør ikke injisere legemidlet gjennom hud som er øm, rød, hard eller skadet eller har blåmerker eller arr. Området rundt navlen bør unngås.

Du og legen eller sykepleieren bestemmer om du skal sette Wainzua selv, eller om injeksjonen skal settes av en omsorgsperson eller helsepersonell. Du eller omsorgspersonen vil få opplæring i hvordan dette legemidlet klargjøres og injiseres på riktig måte. Les «Bruksanvisning» nøye før du bruker den ferdigfylte pennen (tilgjengelig som et eget hefte).

Legen forteller deg hvor lenge du må ta Wainzua. Du må ikke avslutte behandlingen med mindre legen ber deg om å gjøre det.

Dersom du tar for mye av Wainzua

Hvis du injiserer for mye, må du oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart eller gå til akuttavdelingen på et sykehus. Gjør dette selv om du ikke har symptomer. Ta med legemiddelesken eller pennen.

Dersom du har glemt å ta Wainzua

Hvis du har glemt å en dose med Wainzua, skal du ta neste dose så snart som mulig. Fortsett med de månedlige injeksjonene fra da av. Du skal ikke ta dobbel dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Lavt vitamin A-nivå, sett på blodprøver

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Oppkast
- Rødhet (erytem), kløe (pruritus) og smerter på stedet der injeksjonen ble satt

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Wainzua

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken til den ferdigfylte pennen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Om nødvendig kan Wainzua oppbevares i originalesken utenfor kjøleskap, ved en temperatur på under 30 °C, **i opptil 6 uker**. Kast det ikke nedkjølte legemidlet hvis det ikke brukes innen 6 uker.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Wainzua

Virkestoff er eplontersen. Én ferdigfylt penn inneholder 45 mg eplontersen (som eplontersennatrium) i 0,8 ml oppløsning.

Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker. Saltsyre og natriumhydroksid kan brukes til å justere pH (se «Wainzua inneholder natrium» i avsnitt 2).

Hvordan Wainzua ser ut og innholdet i pakningen

Wainzua er en injeksjonsvæske, oppløsning som er klar, fargeløs til gul.

Wainzua er tilgjengelig i en pakning som inneholder 1 ferdigfylt penn til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

BRUKSANVISNING

Wainzua 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (eplontersen)

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan du injiserer Wainzua 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Les denne bruksanvisningen før du bruker den ferdigfylte pennen for første gang, og hver gang du får en ny penn. Det kan ha kommet ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke behovet for å snakke med helsepersonell om den medisinske tilstanden eller behandlingen din.

Helsepersonellet bør vise deg eller omsorgspersonen din hvordan den ferdigfylte pennen brukes på riktig måte. Snakk med helsepersonellet hvis du eller omsorgspersonen har spørsmål.

Viktig informasjon du trenger å vite før du bruker pennen

- Oppbevar Wainzua-pennen i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C i originalesken til den skal brukes. Om nødvendig kan en uåpnet eske oppbevares ved romtemperatur opptil 30 °C i opptil 6 uker.
- Oppbevar pennen i esken til den skal brukes.
- Hver penn inneholder 1 dose og kan brukes kun 1 gang.
- Dosen settes kun som en injeksjon under huden (subkutant).

Bruk **ikke** pennen hvis:

- den har vært frosset
- den har blitt mistet på et hardt underlag, er skadet eller ser ut til å ha vært tuklet med
- utløpsdatoen (EXP) er passert

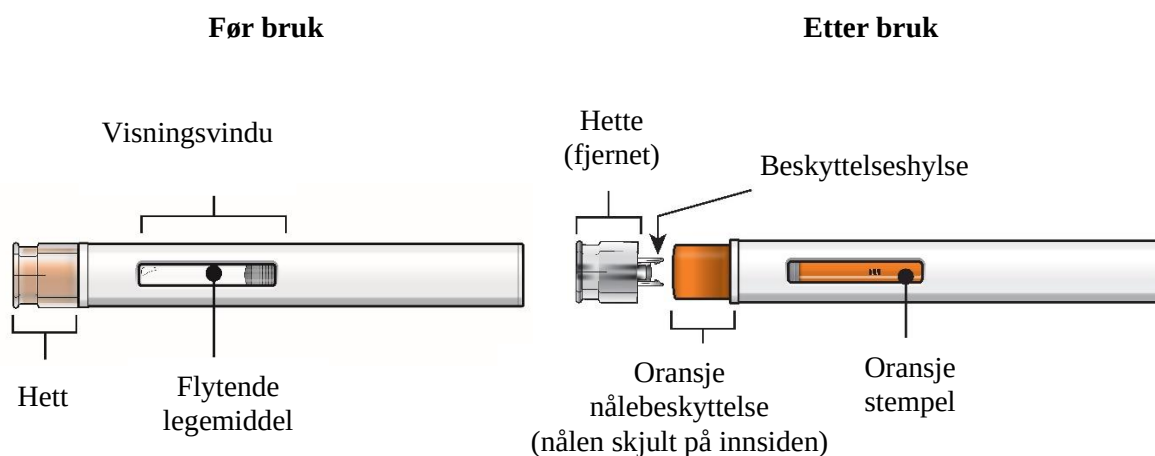
Du må **ikke** dele pennen med noen andre.

- Pennen og alle legemidler skal oppbevares utilgjengelig for barn.

Den ferdigfylte pennen

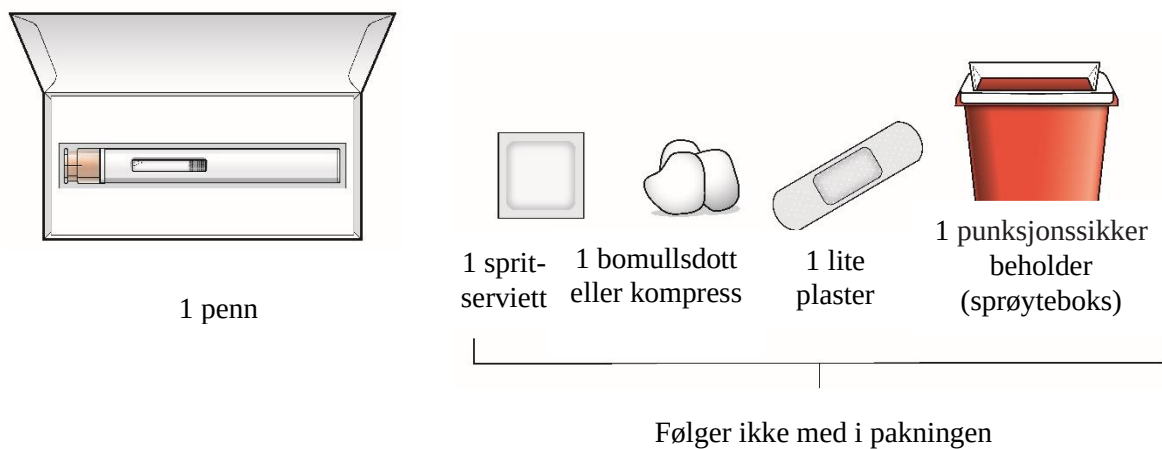
Fjern **ikke** hetten før rett før du skal sette injeksjonen.

Berør **ikke** den oransje nålebeskyttelsen.



Klargjøring før injeksjon

Trinn 1 – Finn frem utstyret du trenger til injeksjonen



Trinn 2 – Ta pennen ut av kjøleskapet og vent 30 minutter

La den ferdigfylte pennen stå ved romtemperatur (20 °C til 25 °C), mens den ligger i esken, i 30 minutter før injeksjon.

- Den skal **ikke** varmes opp på annen måte. Den skal for eksempel **ikke** varmes opp i mikrobølgeovn, varmt vann eller i nærheten av andre varmekilder.
- Den skal ikke utsettes for lys eller direkte sollys.



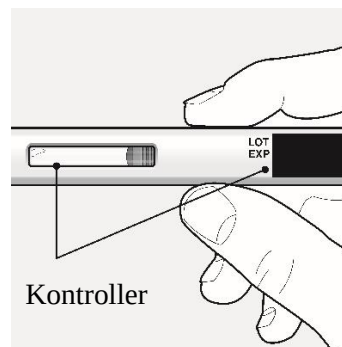
Trinn 3 – Ta den ferdigfylte pennen ut av esken og kontroller den visuelt

Kontroller den ferdigfylte pennen med tanke på skader.

Kontroller utløpsdatoen (EXP).

Kontroller væsken gjennom visningsvinduet.

- Det er normalt å se små luftbobler i væsken.
- Væsken skal være klar og fargeløs til svakt gul.
- Skal **ikke** brukes hvis væsken er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler.



Sette injeksjonen med den ferdigfylte pennen

Trinn 4 – Velg et injeksjonssted

Du eller omsorgspersonen kan sette injeksjonen foran på låret eller nederst på magen (abdomen).

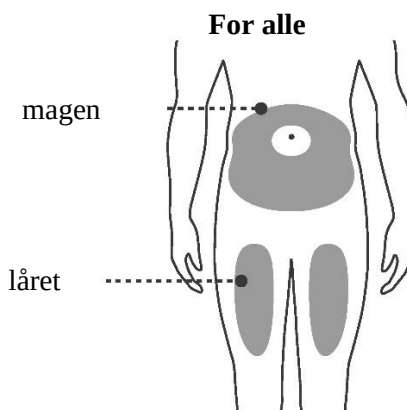
En omsorgsperson eller helsepersonell kan også sette injeksjonen på baksiden av overarmen.

Prøv **ikke** å sette injeksjonen i overarmen selv.

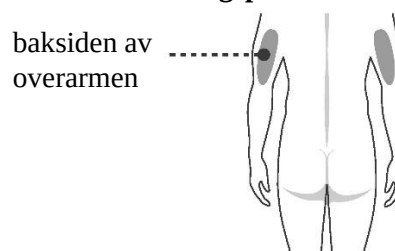
For hver injeksjon må du velge et injeksjonssted som er minst 3 cm fra stedet der du satte injeksjonen sist.

Du må ikke injisere:

- innenfor et område på 5 cm rundt navlen
- på steder der huden er rød, varm, øm eller hard, eller flasser eller har blåmerker
- gjennom arr, skadet, misfarget eller tatovert hud
- gjennom klær



Kun for omsorgspersoner eller helsepersonell

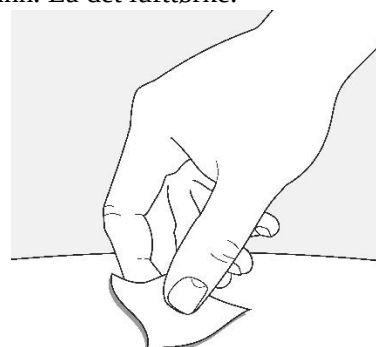


Trinn 5 – Vask hendene og rengjør injeksjonsstedet

Vask hendene godt med såpe og vann.

Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett eller med såpe og vann. La det lufttørke.

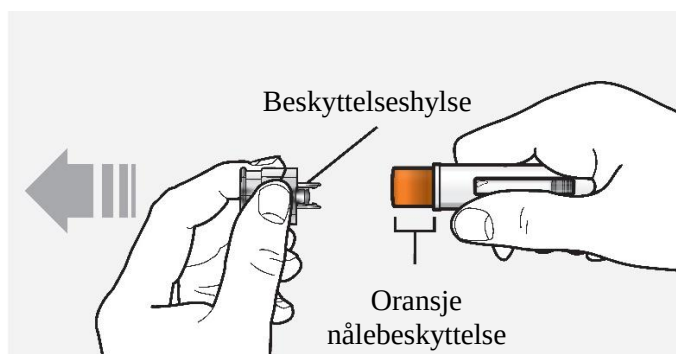
Berør **ikke** det rengjorte området før du injiserer.



Trinn 6 – Trekk av hetten

Hold pennens hoveddel med den ene hånden og trekk den gjennomsiktige hetten forsiktig rett av med den andre hånden. Den oransje nålebeskyttelsen er nå eksponert, og nålen er skjult på innsiden.

- Kast den gjennomsiktige hetten.
- Sørg for at du **ikke** berører nålen eller trykker på den oransje nålebeskyttelsen med fingeren.



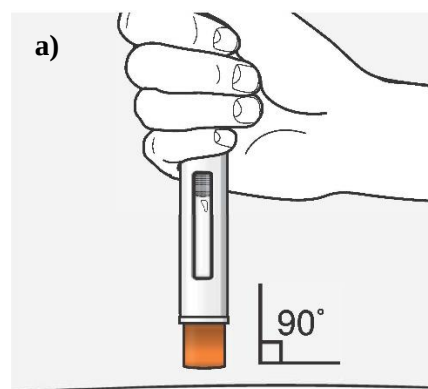
- Sett **ikke** hetten på den ferdigfylte pennen igjen. Dette kan føre til at legemidlet kommer ut for tidlig, eller at den ferdigfylte pennen skades.

Trinn 7 – Sette injeksjonen

Sett injeksjonen med den ferdigfylte pennen ved å følge trinnene i figur **a**, **b**, **c** og **d**.

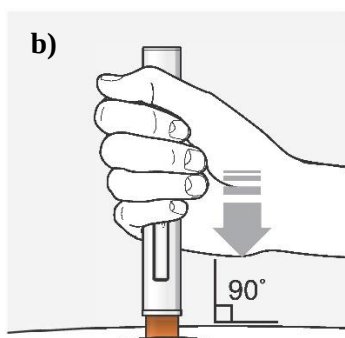
Når du skal injisere, trykker du pennen ned og holder den i 10 sekunder til det oransje stampelet fyller visningsvinduet. Det kan være du hører et første «klikk» på begynnelsen av injeksjonen og et andre «klikk» på slutten av injeksjonen. Dette er normalt.

Du må **ikke** flytte på eller endre posisjonen til den ferdigfylte pennen etter at injeksjonen har startet.



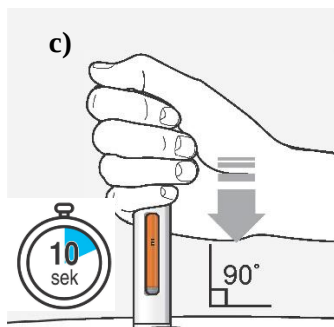
Plasser den ferdigfylte pennen.

- Plasser den oransje nålebeskyttelsen flatt mot huden (90 graders vinkel).
- Sørg for at du kan se visningsvinduet.



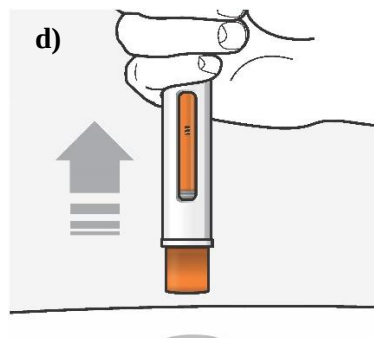
Trykk ned med en bestemt bevegelse og hold.

- Det kan være du hører **det første «klikket»** med én gang. Dette forteller deg at injeksjonen har startet.
- Det oransje stampelet beveger seg nedover i visningsvinduet.



Hold pennen nede i ca. 10 sekunder.

- Det oransje stampelet fyller visningsvinduet.
- Det kan være du hører **det andre «klikket»** på slutten av injeksjonen.



Når injeksjonen er fullført, løfter du pennen rett opp.

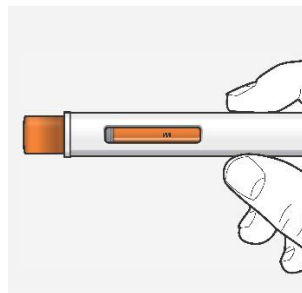
- Den oransje nålebeskyttelsen glir ned og låses på plass over nålen.

Trinn 8 – Kontroller visningsvinduet

Kontroller visningsvinduet for å være sikker på at alt legemiddel er injisert.

Hvis det oransje stampelet ikke fyller visningsvinduet, kan det hende at du ikke har fått hele dosen.

Hvis dette skjer, eller hvis du er i tvil om noe annet, kan du kontakte legen eller helsepersonellet.



Før injeksjon

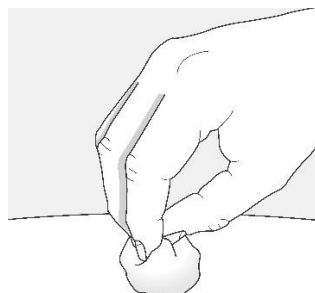


Etter injeksjon

Trinn 9 – Kontroller injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt.

Om nødvendig kan du presse en bomullsdott eller kompress mot stedet og sette på et lite plaster.



Trinn 10 – Kast den brukte ferdigfylte pennen

Legg den brukte pennen i en punkteringssikker **kanyleboks** med en gang etter bruk.

Kast **ikke** pennen sammen med husholdningsavfall.



Retningslinjer for kassering

Kast den fulle boksen i henhold til instruksjonene du har fått fra helsepersonell eller apotek. Den brukte sprøyteboksen skal **ikke** resirkuleres.