

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wainzua 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 45 mg eplontersenu (w postaci eplontersenu sodowego) w 0,8 ml roztworu.

Każdy ml zawiera 56 mg eplontersenu (w postaci eplontersenu sodowego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przejrzysty roztwór w kolorze bezbarwnym do żółtego (pH około 7,4, a osmolalność od 250 do 330 mOsm/kg).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Wainzua jest wskazany do stosowania w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, ATTRv) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w 1 lub 2 stopniu zaawansowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być przepisywane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową.

Dawkowanie

Zalecana dawka eplontersenu wynosi 45 mg i podaje się ją co miesiąc.

Zaleca się suplementację witaminy A w dawce około, ale nie więcej niż 2 500 j.m. do 3 000 j.m. witaminy A na dobę u pacjentów leczonych produktem leczniczym Wainzua (patrz punkt 4.4).

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów (patrz punkt 5.1).

Decyzja o dalszym leczeniu pacjentów, u których choroba postępuje do polineuropatii w 3 stadium zaawansowania, powinna być podjęta przez lekarza na podstawie ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Wainzua kolejną dawkę należy podać tak szybko jak to możliwe. Produkt leczniczy należy podawać w comiesięcznych odstępach licząc od daty podania ostatniej dawki; nie należy podawać podwójnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m²). Nie badano stosowania eplontersenu u pacjentów z eGFR < 45 ml/min/1,73 m² lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2) i należy go podawać tym pacjentom tylko, jeśli oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania eplontersenu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy go podawać tym pacjentom tylko, jeśli oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.2).

Pacjenci będący biorcami przeszczepu wątroby

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Wainzua u pacjentów będących biorcami przeszczepu wątroby. Brak dostępnych danych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Wainzua u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Wainzua jest przeznaczony do podania podskórnego. Produkt leczniczy Wainzua jest dostępny we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym przeznaczonym do jednorazowego użytku.

Pierwsze wstrzyknięcie wykonane przez pacjenta lub opiekuna powinno być wykonane pod kierunkiem odpowiednio wykwalifikowanego przedstawiciela fachowego personelu medycznego. Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy przeszkolić w podskórnym podawaniu produktu leczniczego Wainzua.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy wyjąć z lodówki przynajmniej 30 minut przed użyciem i odczekać, aż produkt osiągnie temperaturę pokojową przed wstrzyknięciem. Nie należy używać innych metod ogrzewania produktu.

Przed użyciem roztwór należy uważnie obejrzeć. Płyn powinien mieć kolor bezbarwny do żółtego. Nie należy stosować produktu, jeśli przed podaniem produkt będzie mętny, będzie zawierał widoczne cząstki stałe lub będzie przebarwiony.

Jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcie samodzielnie, produkt leczniczy Wainzua należy wstrzykiwać w brzuch lub górną część uda. Jeśli opiekun wykonuje wstrzyknięcie, można je także podać w górną część ramienia.

Produktu leczniczego Wainzua nie należy wstrzykiwać w skórę posiniaczoną, tkliwą, zaczerwienioną, stwardniałą, pokrytą bliznami lub uszkodzoną oraz należy unikać wstrzykiwania w obszar wokół pępka.

Pełna instrukcja podawania produktu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym znajduje się w punkcie „Instrukcja użycia”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedobór witaminy A

W oparciu o mechanizm działania oczekuje się, że produkt leczniczy Wainzua zmniejsza stężenie witaminy A (retinolu) w surowicy do wartości poniżej poziomu prawidłowego (patrz punkt 5.1). Należy wyrównać stężenie poniżej dolnej granicy normy witaminy A w surowicy, a wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe niedoboru witaminy A dotyczące oczu należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Wainzua.

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Wainzua powinni stosować suplementację doustną w dawce około, ale nie więcej niż, 2 500 j.m. (kobiety) do 3 000 j.m. (mężczyźni) witaminy A na dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów ze strony oczu związanych z niedoborem witaminy A. Zaleca się skierowanie pacjenta na konsultację okulistyczną, jeśli wystąpią objawy ze strony oczu spójne z objawami niedoboru witaminy A, w tym pogorszenie widzenia w nocy lub ślepota nocna, uporczywa suchość oka, zapalenie oka, zapalenie lub owrzodzenie rogówki, zgrubienie rogówki lub perforacja rogówki.

W trakcie pierwszych 60 dni ciąży, zarówno zbyt duże, jak i zbyt małe stężenie witaminy A może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych płodu. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6). Jeśli kobieta planuje ciążę, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Wainzua i suplementację witaminy A, a stężenie witaminy A w surowicy należy monitorować i powinno ono wrócić do normy zanim pacjentka podejmie próbę zajścia w ciążę.

W przypadku nieplanowanej ciąży należy przerwać podawanie produktu leczniczego Wainzua. Z powodu długiego okresu półtrwania eplontersenu (patrz punkt 5.2), niedobór witaminy A może rozwinąć się nawet po zakończeniu leczenia. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących przerwania lub kontynuacji suplementacji witaminy A w pierwszym trymestrze nieplanowanej ciąży. W przypadku kontynuacji suplementacji witaminy A, dawka dobową nie powinna przekraczać 3 000 j.m. na dobę, ze względu na brak danych przemawiających za stosowaniem większych dawek. Dlatego, jeśli stężenie witaminy A w surowicy nie powróciło do normalnych wartości, suplementację witaminy A w dawce od 2 500 j.m. do 3 000 j.m. na dobę należy wznowić w drugim i trzecim trymestrze z powodu zwiększonego ryzyka niedoboru witaminy A w trzecim trymestrze.

Nie wiadomo, czy suplementacja witaminy A w ciąży będzie wystarczająca, aby zapobiec niedoborowi witaminy A, jeśli kobieta w ciąży będzie kontynuować leczenie produktem Wainzua. Jednak jest mało prawdopodobne, aby zwiększenie dawki witaminy A powyżej 3 000 j.m. na dobę w okresie ciąży wyrównało stężenie retinolu w surowicy z powodu mechanizmu działania eplontersenu, a może mieć szkodliwe działanie na matkę i płód.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,8 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że eplontersen nie jest substratem ani inhibitorem transporterów, nie wchodzi w interakcje z produktami leczniczymi o wysokim stopniu wiązania z białkami osocza oraz nie jest inhibitorem ani induktorem enzymów CYP.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Wainzua zmniejsza stężenie witaminy A w osoczu, co ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego rozwoju płodu. Nie wiadomo, czy suplementacja witaminy A będzie wystarczająca, aby zmniejszyć ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.4). Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia produktem Wainzua należy wykluczyć ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży.

Jeśli kobieta planuje ciążę, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Wainzua i suplementację witaminy A, a stężenie witaminy A w surowicy należy monitorować; powinno ono wrócić do normy przed podjęciem próby zajścia w ciążę (patrz punkt 4.4). Stężenie witaminy A w surowicy może pozostawać obniżone przed ponad 15 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania eplontersenu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające w odniesieniu do szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z powodu potencjalnego ryzyka działania teratogennego wynikającego z nieustabilizowanego stężenia witaminy A, nie stosować produktu Wainzua w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. W przypadku ciąży należy uważnie monitorować płód i stężenie witaminy A, szczególnie w pierwszym trymestrze (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eplontersen lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie/nie rozpoczynać podawania produktu Wainzua, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu eplontersenu na ludzką płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eplontersen nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia eplontersenem było zmniejszone stężenie witaminy A (u 97% pacjentów) i wymioty (9% pacjentów).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dotyczą ekspozycji na produkt leczniczy Wainzua u 144 pacjentów z polineuropatią wywołaną przez ATTRv (ATTRv-PN), którzy zostali losowo przydzieleni do leczenia eplontersenem i którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę eplontersenu. 130 pacjentów ukończyło leczenie eplontersenem do tygodnia 85. łącznie. Średni czas trwania leczenia wyniósł 541 dni (zakres: 57 do 582 dni).

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej kategorii klasyfikacji układów i narządów, preferowane terminy uporządkowano według zmniejszającej się częstości, a następnie według zmniejszającego się ciężkości objawów. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone w przypadku produktu Wainzua

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Często
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszone stężenie witaminy A	Bardzo często*

* Na podstawie wyników badań laboratoryjnych stężenia witaminy A poniżej dolnej granicy normy podczas badania klinicznego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania eplontersenu. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX21.

Mechanizm działania

Eplontersen to chimeryczny gapmerowy oligonukleotyd antysensowny (ASO), skoniugowany z N-acetylogalaktozaminą (GalNAc) i zmodyfikowany 2'-O-2-metoksyetylem z mieszanym szkieletem z diesterowymi internukleotydowymi wiązaniami tiofosforanowymi i fosforanowymi. Koniugat GalNAc umożliwia celowane dostarczenie ASO do hepatocytów. Selekttywne wiązanie eplontersenu z matrycowym RNA (mRNA) transtyrektyny (TTR) wewnątrz hepatocytów powoduje degradację zarówno zmutowanego mRNA TTR jak i mRNA TTR typu dzikiego (prawidłowego). To zapobiega syntezie białka TTR w wątrobie, skutkując znacznym zmniejszeniem stężenia zmutowanego białka TTR i białka TTR typu dzikiego wydzielanych w wątrobie do krwiobiegu.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z ATTRv-PN otrzymujących eplontersen obserwowano zmniejszenie stężenia TTR w surowicy podczas pierwszej oceny (tydzień 5.); zmniejszenie stężenia TTR było widoczne do tygodnia 35. łącznie. Trwałe zmniejszenie stężenia TTR obserwowano przez cały czas trwania leczenia (85 tygodni). Średnie (SD) procentowe zmniejszenie stężenia TTR w surowicy względem wartości początkowej wyniosło 82,1% (11,7) w tygodniu 35., 83,0% (10,4) w tygodniu 65. i 81,8% (13,4) w tygodniu 85. w trakcie leczenia eplontersenem. Podobne zmniejszenie stężenia TTR w surowicy względem wartości początkowej obserwowano bez względu na płeć, rasę, wiek, region, masę ciała, obecność kardiomiopatii, wcześniejsze leczenie, obecność mutacji Val30Met, stadium zaawansowania choroby i rozpoznanie rodzinnej kardiomiopatii amyloidowej na początku badania.

TTR jest białkiem transportującym dla białka wiążącego retinol typu 4, które jest głównym nośnikiem witaminy A (retinol). Dlatego można oczekiwać, że zmniejszenie stężenia TTR w osoczu skutkuje zmniejszeniem stężenia retinolu w osoczu do wartości poniżej dolnej granicy normy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania eplontersenu oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu (NEURO-TTRansform), w którym wzięło udział łącznie 168 dorosłych pacjentów z ATTRv-PN. Pacjentów przydzielono losowo do grup w proporcji 6:1; pacjenci otrzymywali podskórne wstrzyknięcie eplontersenu w dawce 45 mg co 4 tygodnie (N=144) lub inotersenu w dawce 284 mg co tydzień (N=24) w grupie referencyjnej. Spośród 144 pacjentów losowo przydzielonych do otrzymywania eplontersenu, 140 (97,2 %) pacjentów zakończyło leczenie w tygodniu 35., 135 (93,8%) pacjentów zakończyło leczenie w tygodniu 65.

Zewnętrzna grupa kontrolna placebo obejmowała kohortę placebo pacjentów z badania rejestracyjnego inotersenu (NEURO-TTR): randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego kontrolowanego placebo z podwójnym zaślepieniem, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z ATTRv-PN. W tej kohorcie pacjenci otrzymywali podskórne wstrzyknięcie placebo raz na tydzień. W obu badaniach zastosowano identyczne kryteria włączenia.

Charakterystyka grupy otrzymującej eplontersen i zewnętrznej grupy placebo były zasadniczo podobne, a potencjalne dysproporcje w kluczowych charakterystykach wyjściowych (obecność mutacji Val30Met, stadium zaawansowania choroby i wcześniejsze leczenie) zostały uwzględnione w predefiniowanych analizach statystycznych.

Wśród 144 pacjentów losowo przydzielonych do grupy eplontersenu, początkowa mediana wieku wyniosła 51,5 roku (zakres 24 do 82), 30,6% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 69,4% pacjentów to mężczyźni. Stwierdzono występowanie dwudziestu (20) różnych wariantów TTR: Val30Met (59,0%), Phe64Leu (3,5%), Leu58His (2,8%), Thr60Ala (2,8%), Val122Ile (2,8%), Ser77Tyr (2,1%), Ser50Arg (1,4%), Thr49Ala (0,7%), Glu89Gln (0,7%) oraz inny [24,3%, w tym Ala97Ser (15%)]. Na początku badania u 79,9% pacjentów choroba była w pierwszym stadium zaawansowania (brak zaburzeń chodu; łagodna czuciowa, ruchowa i autonomiczna neuropatia kończyn dolnych), u 20,1% pacjentów

choroba była w drugim stadium zaawansowania (wymagana pomoc w chodzeniu; umiarkowane zaburzenia kończyn dolnych, kończyn górnych i tułowia), nie było pacjentów z trzecim stadium zaawansowania choroby. 69,4% pacjentów było wcześniej leczonych tafamidisem lub diflunisalem.

W analizie przeprowadzonej w tygodniu 66. równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę procentową stężenia TTR w surowicy w tygodniu 65. względem wartości początkowej, zmianę wyniku mNIS+7 względem wartości początkowej i zmianę łącznego wyniku Norfolk QoL-DN w tygodniu 66. względem wartości początkowej, za każdym razem porównując eplontersen z placebo.

mNIS+7 to obiektywna ocena neuropatii, obejmująca złożone wyniki NIS i Modified +7. W wersji mNIS+7 zastosowanej w badaniu, NIS pozwalał na obiektywny pomiar deficytów w zakresie funkcjonowania nerwu czaszkowego, siły mięśni, odruchów i odczuć, a za pomocą Modified +7 oceniano reakcję częstości pracy serca na głębokie oddychanie, jakościowe badanie zmysłów (dotyk-nacisk i gorąco-ból) oraz elektrofizjologię nerwów obwodowych. Zwalidowana wersja wyniku mNIS+7 zastosowana w badaniu miała zakres od -22,3 do 346,3 punktu, przy wyższym wyniku wskazującym na większe nasilenie choroby.

Skala Norfolk QoL-DN opiera się na informacjach zgłaszanych przez pacjenta i pozwala na ocenę subiektywnego doświadczenia neuropatii w następujących obszarach: funkcjonowanie fizyczne/neuropatia dużych włókien, wykonywanie codziennych czynności, objawy, neuropatia drobnych włókien i neuropatia autonomiczna. W wersji Norfolk QoL-DN, którą wykorzystano w badaniu, zakres wyniósł od -4 do 136 punktów, przy wyższym wyniku wskazującym na większe zaburzenia.

Inne drugorzędowe punkty końcowe były formalnie testowane hierarchicznie w analizie przeprowadzonej w tygodniu 66. i obejmowały zmianę względem wartości początkowej objawów neuropatii i zmianę wyniku, wynik komponentu sprawności fizycznej w skróconym formularzu 36-elementowego kwestionariuszu zdrowia (wersja 2), wyniku niesprawności związanej z polineuropatią i stanu odżywienia (zmodyfikowany indeks masy ciała).

Leczenie eplontersenem w badaniu NEURO-TTRansform wykazało statystycznie znaczącą poprawę wszystkich punktów końcowych zarówno w tygodniu 35., jak i tygodniu 66. (patrz Tabela 2) w porównaniu z zewnętrzną grupą placebo (wszystkie wartości $p < 0,0001$).

Tabela 2: Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej z badania NEURO-TTRansform

Analiza/Punkt końcowy	Średnia (SD)		Zmiana LSM/Zmiana procentowa względem wartości początkowej (estymator SE) [95% CI]		Eplontersen-Placebo* Różnica LSM [95% CI]	Wartość p
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Analiza zbioru danych do oceny bezpieczeństwa	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>TTR w surowicy, g/L¹</i>						
Wartość początkowa	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Tydzień 35.			-14,7% (2,2) [-18,96; -10,44]	-81,3% (1,8) [-84,83; -77,71]	-66,6% [-71,61; -61,53]	$p < 0,0001$
Tydzień 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>Wynik złożony mNIS+7¹</i>						
Wartość początkowa	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				

Analiza/Punkt końcowy	Średnia (SD)		Zmiana LSM/Zmiana procentowa względem wartości początkowej (estymator SE) [95% CI]		Eplontersen-Placebo* Różnica LSM [95% CI]	Wartość p
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Tydzień 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
Tydzień 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>Wynik całkowity skali Norfolk QOL-DN¹</i>						
Wartość początkowa	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Tydzień 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
Tydzień 35.	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
Analiza pełnego zbioru	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Wynik objawów neuropatii i zmiany wyniku, Tydzień 66. ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Wynik komponentu sprawności fizycznej w skróconym formularzu 36-elementowego kwestionariuszu zdrowia, Tydzień 65. ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Zmodyfikowany indeks masy ciała, Tydzień 65. ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Zewnętrzna grupa placebo z innego randomizowanego badania z grupą kontrolną (NEURO-TTR).

¹ W oparciu o model ANCOVA w podejściu analizującym wiele imputacji wartości referencyjnych dla brakujących wyników, skorygowany metodą wag wyników skłonności (ang. propensity score weight) ze stałymi efektami zmiennych kategoryalnych leczenia, czasu, interakcji pomiędzy czasem leczenia a leczeniem, stadium zaawansowania choroby, mutacji Val30M, wcześniejszego leczenia, stałych współzmiennych dla wartości początkowej i interakcji wartości początkowej i czasu. W podejściu analizującym imputacje wartości referencyjnych, brakujące dane w grupie placebo i brakujące dane w grupie otrzymującej eplontersen w czasie trwania leczenia imputowano stosując założenie braków losowych wewnątrz grupy terapeutycznej. U pacjentów z grupy leczonej eplontersenem, którzy zakończyli leczenie, brakujące wartości były imputowane na podstawie grupy placebo.

² W oparciu o model MMRM, skorygowany metodą wag wyników skłonności ze stałymi efektami zmiennych kategoryalnych leczenia, czasu, interakcji pomiędzy czasem leczenia a leczeniem, stadium zaawansowania choroby, mutacji Val30M, wcześniejszego leczenia stałych współzmiennych dla wartości początkowej i interakcji wartości początkowej i czasu.

ANCOVA = analiza kowariancji; CI = przedział ufności; LSM = ang. least squares mean, średnia najmniejszych kwadratów; MMRM = ang. mixed effects model with repeated measures, model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów; mNIS+7 = ang. modified neuropathy impairment score +7, zmodyfikowana skala oceniająca zaburzenia wynikające z neuropatii +7; N = liczba uczestników w grupie; Norfolk QoL-DN = ang. Norfolk quality of life – diabetic neuropathy questionnaire, Ocena jakości życia Norfolk – kwestionariusz neuropatii cukrzycowej; SD = odchylenie standardowe; SE = błąd standardowy; TTR = transtyretyna.

Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku PND w tygodniu 65. względem wartości początkowej i była ona statystycznie znamienne na korzyść eplontersenu ($p=0,02$). Więcej pacjentów w grupie eplontersenu doświadczyło poprawy wyniku PND względem wartości początkowej niż w zewnętrznej grupie placebo (5,7% w porównaniu z 3,4%), a mniej pacjentów w grupie eplontersenu doświadczyło pogorszenia względem wartości początkowej niż w zewnętrznej grupie placebo (12,8% w porównaniu z 22,0%).

Pacjenci otrzymujący eplontersen doświadczyli podobnej poprawy w porównaniu z placebo pod względem zmniejszenia stężenia TTR w surowicy, złożonego wyniku mNIS+7 i łącznego wyniku Norfolk QoL-DN we wszystkich podgrupach, w tym ze względu na wiek, płeć, rasę, region, obecność mutacji Val30Met, obecność kardiomiopatii, kliniczne rozpoznanie rodzinnej kardiomiopatii amyloidowej na początku badania i stadium zaawansowania choroby.

Do zakończenia leczenia eplontersenem w tygodniu 85. zmniejszenie stężenia TTR i zaobserwowany wpływ na złożony wynik mNIS+7 utrzymywały się, a średni wynik łączny Norfolk QoL-DN pozostawał stabilny.

Immunogenność

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z ATTRv-PN, po 84-tygodniowym okresie leczenia (mediana czasu trwania leczenia to 561 dni (80 tygodni), zakres: 57 do 582 dni), u 58 pacjentów (40,3%) pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi związane z leczeniem (ADA). ADA skierowane przeciwko eplontersenowi miały tendencję do występowania z późnym początkiem (mediana czasu wystąpienia 223 dni) i niskim mianem (mediana miana maksymalnego 200). U pacjentów, u których wykryto przeciwciała przeciwko eplontersenowi, nie było znaczącego klinicznie wpływu na skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, farmakokinetkę ani właściwości farmakodynamiczne eplontersenu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego eplontersen we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu amyloidozy transtyretynowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Wainzua oceniano mierząc stężenie eplontersenu w osoczu po podskórnym podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych (raz na 4 tygodnie) u zdrowych uczestników oraz dawek wielokrotnych (raz na 4 tygodnie) u pacjentów z ATTRv-PN.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym eplontersen jest szybko wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, przy czym czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wyniósł około 2 godziny, w oparciu o szacunki w populacji. Według szacunków w populacji maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym (C_{max}), najniższe stężenie (C_{trough}) i pole powierzchni pod krzywą (AUC_{τ}) wyniosły odpowiednio 0,218 $\mu\text{g/ml}$, 0,0002 $\mu\text{g/ml}$ i 1,95 $\mu\text{g h/ml}$, po podaniu dawki 45 mg raz na 4 tygodnie pacjentom z ATTRv-PN. Nie obserwowano akumulacji C_{max} i AUC eplontersenu w osoczu po podaniu wielokrotnym (co 4 tygodnie). Akumulację obserwowano w odniesieniu do C_{trough} , a stan stacjonarny osiągnęto po około 17 tygodniach.

Dystrybucja

Eplontersen wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza ludzkiego (> 98%). Szacowana w populacji pozorna centralna objętość dystrybucji wynosi 12,9 l, a pozorna objętość dystrybucji w tkankach

wynosi 11 100 l. Oczekuje się, że eplontersen jest dystrybuowany głównie do wątroby i kory nerkowej po podaniu podskórnym.

Metabolizm

Eplontersen jest metabolizowany głównie przez endo- i egz nukleazy do krótkich fragmentów oligonukleotydów o różnych rozmiarach przede wszystkim w wątrobie. U ludzi nie stwierdzono głównych metabolitów krążących. Oligonukleotydy terapeutyczne, w tym eplontersen, nie są metabolizowane przez enzymy CYP.

Eliminacja

Eplontersen jest eliminowany głównie w drodze metabolizmu, a następnie metabolity w postaci krótkich oligonukleotydów są wydalone przez nerki. Średnia frakcja niezmienionych ASO eliminowanych z moczem wyniosła mniej niż 1% podanej dawki w ciągu 24 godzin. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 3 tygodnie w oparciu o szacunki w populacji.

Liniowość lub nielineowość

C_{max} i AUC eplontersenu wykazywały nieco większy niż proporcjonalny do dawki wzrost po podskórnym podaniu pojedynczych dawek w zakresie od 45 do 120 mg (tj. 1 do 2,7-krotność zalecanej dawki) zdrowym ochotnikom.

Szczególne grupy pacjentów

W oparciu o analizę właściwości farmakokinetycznych w populacji, jest mało prawdopodobne, by masa ciała, płeć, rasa czy obecność mutacji Val30Met miały klinicznie znaczący wpływ na ekspozycję na eplontersen. Przeprowadzenie dokładnej oceny było w niektórych przypadkach ograniczone, gdyż współzmiennie były ograniczone małą liczebnością.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w farmakokinetyce u pacjentów dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych w celu zbadania wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę eplontersenu. Analizy właściwości farmakokinetycznych w populacji i właściwości farmakodynamicznych nie wykazały klinicznie znaczących różnic pod względem farmakokinetyki i farmakodynamiki eplontersenu w zależności od łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek ($eGFR \geq 45$ do < 90 ml/min). Nie badano stosowania eplontersenu u pacjentów z $eGFR < 45$ ml/min i u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych w celu zbadania wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę eplontersenu. Analizy właściwości farmakokinetycznych w populacji i właściwości farmakodynamicznych nie wykazały klinicznie znaczących różnic pod względem farmakokinetyki i farmakodynamiki eplontersenu w zależności od łagodnych zaburzeń czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1 \times GGN$ i AspAT $> 1 \times GGN$ lub bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times GGN$ i dowolny wynik AspAT). Nie badano stosowania eplontersenu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5$ do $3 \times GGN$ i dowolny wynik AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita > 3 do $10 \times GGN$ i dowolny wynik AspAT) lub pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksykologia

Wielokrotne podawanie eplontersenu małpom w dawce 24 mg/kg mc./tydzień przez 13 tygodni lub 25 mg/kg mc./miesiąc przez 9 miesięcy zmniejszało stężenie białka TTR w osoczu odpowiednio o 69% i 52%. Nie uzyskano znaczących toksykologicznie wyników związanych z farmakologicznym zahamowaniem ekspresji TTR.

Większość wyników obserwowanych po wielokrotnym podskórnym podawaniu leku przez okres do 6 miesięcy u myszy i 9 miesięcy u małp nie była związana z działaniami niepożądanymi i wiązała się z wychwytem i akumulacją eplontersenu przez różne typy komórek w wielu narządach wszystkich badanych zwierząt, w tym przez monocyty/makrofagi, komórki kanalikula proksymalnego nerki, komórki Kupffera w wątrobie i nacieki komórek histiocytarnych w węzłach chłonnych i miejscach wstrzyknięcia.

U jednej małpy w 13-tygodniowym badaniu toksyczności zaobserwowano znacznie zmniejszoną liczbę płytek krwi związaną ze spontanicznym krwawieniem, co ujawniało się w postaci krwiałków i wybroczyn, i obserwowaną podczas podawania największych badanych dawek (24 mg/kg mc./tydzień). Nie obserwowano podobnych wyników dla NOAEL 6 mg/kg mc./tydzień u małp, co odpowiada ponad 70-krotności AUC u ludzi uzyskiwanego po podaniu zalecanych dawek terapeutycznych eplontersenu.

Genotoksyczność/rakotwórczość

W badaniach *in vitro* i *in vivo* eplontersen nie wykazywał potencjalnego działania genotoksycznego i nie był rakotwórczy u transgenicznych myszy ras.H2.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Eplontersen nie wykazywał wpływu na płodność ani rozwój zarodka i płodu myszy po zastosowaniu maksymalnie 38-krotnie (w oparciu o ludzki odpowiednik dawki) większej niż zalecana u ludzi dawki miesięcznej wynoszącej 45 mg. Eplontersen nie jest farmakologicznie aktywny u myszy. Wskutek tego jedynie działania związane z właściwościami chemicznymi eplontersenu można było wychwycić w tym badaniu. Jednak nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu po zastosowaniu u myszy analogu eplontersenu swoistego dla myszy, co wiązało się z > 90% zahamowaniem ekspresji TTR mRNA.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Wodorofosforan disodowy bezwodny
Sodu chlorek
Kwas chlorowodorowy (do wyrównania pH)
Sodu wodorotlenek (do wyrównania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt leczniczy Wainzua może być przechowywany w oryginalnym opakowaniu poza lodówką przez okres do 6 tygodni w temperaturze poniżej 30°C. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu 6 tygodni, należy go wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,8 ml jałowego roztworu do wstrzykiwań w strzykawce do jednorazowego użycia wykonanej ze szkła typu I z zamocowaną igłą ze stali nierdzewnej wielkości 27-gauge ½ cala (12,7 mm), sztywną osłoną igły i silikonizowanym korkiem z elastomeru chlorobutylowego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do jednorazowego użytku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1875/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE WSTRZYKIWACZA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Wainzua 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
eplontersen

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 45 mg eplontersenu (w postaci eplontersenu sodowego) w 0,8 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, wodorofosforan disodowy bezwodny, sodu chlorek, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tu otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1875/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Wainzua 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Wainzua 45 mg
Płyn do wstrzykiwań
eplontersen
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,8 ml

6. INNE

AstraZeneca

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Wainzua 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu eplontersen

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Wainzua i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Wainzua
3. Jak stosować lek Wainzua
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Wainzua
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Wainzua i w jakim celu się go stosuje

Substancja czynna leku Wainzua, eplontersen, jest rodzajem leku zwanego oligonukleotydem antysensownym.

Lek Wainzua jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z uszkodzeniem nerwów w obrębie całego ciała (polineuropatią) spowodowanym przez dziedziczną amyloidozę transtyretynową (ang. transthyretin amyloidosis, ATTRv).

U osób z ATTRv białko transtyretyna (TTR) jest wadliwe i łatwo podlega przerwaniu. To sprawia, że transtyretyna tworzy zbitki i powstają tzw. złogi amyloidowe, które mogą odkładać się w nerwach i wokół nich oraz w innych miejscach w organizmie uniemożliwiając ich prawidłowe funkcjonowanie.

Działanie leku Wainzua polega na zmniejszaniu ilości białka TTR wytwarzanego przez wątrobę. W rezultacie następuje zmniejszenie ilości białka TTR we krwi, z którego mogą powstać złogi amyloidowe i może to pomóc osłabić objawy choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Wainzua

Kiedy nie stosować leku Wainzua:

- jeśli pacjent ma uczulenie na eplontersen lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Konieczne będzie przyjmowanie suplementów witaminy A podczas leczenia lekiem Wainzua.

Ten lek zmniejsza stężenie witaminy A we krwi. Przed leczeniem lekarz sprawdzi stężenie witaminy A u pacjenta.

- Lekarz zaleci pacjentowi **doustne przyjmowanie dawki suplementu witaminy A codziennie** podczas leczenia.

Objawy małego stężenia witaminy A obejmują słabe widzenie, zwłaszcza w nocy, suchość oczu, zamglenie lub zmętnienie wzroku, lub zapalenie oka (zaczerwienienie, ból, zwiększone łzawienie, wydzielina z oka, lub uczucie obecności ciała obcego w oku).

- **Należy porozmawiać z lekarzem w przypadku zauważenia problemów ze wzrokiem** lub jakichkolwiek innych problemów z oczami podczas stosowania leku Wainzua. W razie konieczności lekarz skieruje pacjenta do okulisty na badanie kontrolne.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Wainzua **należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży**.

Zarówno zbyt duże, jak i zbyt małe stężenia witaminy A mogą mieć szkodliwy wpływ na rozwój nienarodzonego dziecka. Kobiety w wieku rozrodczym **powinny stosować skuteczną antykoncepcję** podczas leczenia lekiem Wainzua (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią” w dalszej części tej ulotki).

- Stężenia witaminy A mogą pozostawać małe przez okres ponad 15 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku Wainzua.
- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę**. Lekarz zaleci pacjentce przerwanie stosowania leku Wainzua i suplementacji witaminy A. Lekarz także sprawdzi, czy stężenie witaminy A u pacjentki powróciło do normy zanim pacjentka podejmie próbę zajścia w ciążę.
- **Należy powiedzieć lekarzowi o zajściu w nieplanowaną ciążę podczas leczenia**. Lekarz prowadzący zaleci pacjentce przerwanie stosowania leku Wainzua. W pierwszych 3 miesiącach ciąży lekarz może zalecić pacjentce przerwanie suplementacji witaminy A. W ostatnich 6 miesiącach ciąży lekarz może zalecić pacjentce wznowienie suplementacji witaminy A, jeśli stężenie witaminy A u pacjentki nie powróciło jeszcze do normy z uwagi na zwiększone ryzyko niedoboru witaminy A podczas ostatnich 3 miesięcy ciąży.

Dzieci i młodzież

Lek Wainzua nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku w tej populacji.

Lek Wainzua a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym

Lek Wainzua zmniejsza stężenie witaminy A w organizmie pacjentki, a witamina A jest ważna dla prawidłowego rozwoju nienarodzonego dziecka (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności” powyżej).

- Kobiety zdolne do zajścia w ciążę **powinny stosować skuteczną antykoncepcję** podczas leczenia lekiem Wainzua.
- Należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką o skutecznych metodach antykoncepcji.
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Wainzua należy potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży.
- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jeśli zajdzie w ciążę** podczas leczenia. Lekarz zaleci zakończenie leczenia lekiem Wainzua.

Ciąża

Nie należy stosować leku Wainzua w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy substancja czynna leku Wainzua może przenikać do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu przed rozpoczęciem leczenia. Lekarz może zalecić zakończenie leczenia lekiem Wainzua.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Wainzua wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lekarz poinformuje pacjenta, czy jego stan pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Wainzua zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 0,8 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Wainzua

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to wstrzyknięcie 45 mg raz na miesiąc.

Lek Wainzua jest podawany we wstrzyknięciu pod skórę (podanie podskórne). Wstrzyknięcie można podać w okolicę brzucha lub górną część uda. Jeśli lek jest podawany przez opiekuna lub osobę z fachowego personelu medycznego, lek Wainzua można także podać w tylną górną część ramienia. Nie należy wstrzykiwać leku w skórę, która jest posiniaczona, tkliwa, zaczerwieniona lub stwardniała, a także w blizny lub uszkodzoną skórę. Należy unikać wstrzykiwania leku w obszar wokół pępka.

Pacjent wraz z lekarzem lub pielęgniarką zdecydują, czy lek Wainzua powinien być wstrzykiwany samodzielnie przez pacjenta, przez opiekuna czy przez osobę z fachowego personelu medycznego. Pacjent lub opiekun pacjenta zostaną przeszkoleni jak prawidłowo przygotować i wstrzykiwać ten lek. Przed użyciem wstrzykiwacza należy uważnie przeczytać „Instrukcję użycia” (zamieszczoną w oddzielnej broszurze).

Lekarz poinformuje pacjenta jak długo należy stosować lek Wainzua. Nie należy przerywać leczenia do czasu, gdy tak zdecyduje lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Wainzua

Jeśli pacjentowi zostanie wstrzyknięta zbyt duża dawka leku, należy natychmiast zgłosić się po poradę medyczną lub udać się na oddział ratunkowy szpitala. Należy zrobić tak nawet w przypadku braku objawów. Należy zabrać ze sobą pudełko z lekiem lub wstrzykiwacz.

Pominięcie zastosowania leku Wainzua

W przypadku pominięcia dawki leku Wainzua należy jak najszybciej przyjąć następną dawkę, a później kontynuować comiesięczne wstrzyknięcia leku. Nie podawać podwójnej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- Małe stężenie witaminy A widoczne w badaniach krwi

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- Wymioty
- Zaczerwienienie (rumień), swędzenie (świąd) i ból w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Wainzua

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego i na pudełku tekturowym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

W razie konieczności lek Wainzua może być przechowywany poza lodówką w temperaturze poniżej 30°C **przez okres do 6 tygodni** w oryginalnym pudełku tekturowym. Należy usunąć lek, który nie był przechowywany w lodówce, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 6 tygodni.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Wainzua

Substancją czynną leku jest eplontersen. Jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 45 mg eplontersenu (w postaci eplontersenu sodowego) w 0,8 ml roztworu.

Pozostałe składniki to: sodu diwodorofosforan dwuwodny, wodorofosforan disodowy bezwodny, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań. Kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek mogą być stosowane w celu dostosowania pH (patrz „Lek Wainzua zawiera sól” w punkcie 2).

Jak wygląda lek Wainzua i co zawiera opakowanie

Wainzua to przejrzysty roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w kolorze bezbarwnym do żółtego.

Lek Wainzua jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do jednorazowego użycia.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

INSTRUKCJA UŻYCIA

Wainzua 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (eplontersen)

Ta Instrukcja użycia zawiera informacje o tym, jak wstrzykiwać lek Wainzua 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Należy przeczytać tę Instrukcję użycia przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego i za każdym razem, gdy pacjent otrzymuje nowy wstrzykiwacz. Mogą pojawić się nowe informacje. Ta informacja nie zastępuje rozmowy z lekarzem o chorobie występującej u pacjenta lub o stosowanym leczeniu.

Osoba z fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi lub opiekunowi pacjenta jak prawidłowo używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. W razie jakichkolwiek pytań należy porozmawiać z osobą z fachowego personelu medycznego.

Ważne informacje, które należy znać przed użyciem wstrzykiwacza

- Wstrzykiwacz z lekiem Wainzua przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C w oryginalnym pudełku tekturowym aż do czasu użycia. W razie potrzeby nieotwarte pudełko można przechowywać w temperaturze pokojowej wynoszącej maksymalnie 30°C przez okres do 6 tygodni.
- Wstrzykiwacz przechowywać w pudełku tekturowym do czasu użycia.
- Każdy wstrzykiwacz zawiera 1 dawkę i może być użyty tylko 1 raz.
- Dawkę podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnym).

Nie używać wstrzykiwacza, jeśli:

- jest zamrożony.
- został upuszczony, uszkodzony lub wydaje się naruszony.
- upłynął jego termin ważności (EXP).

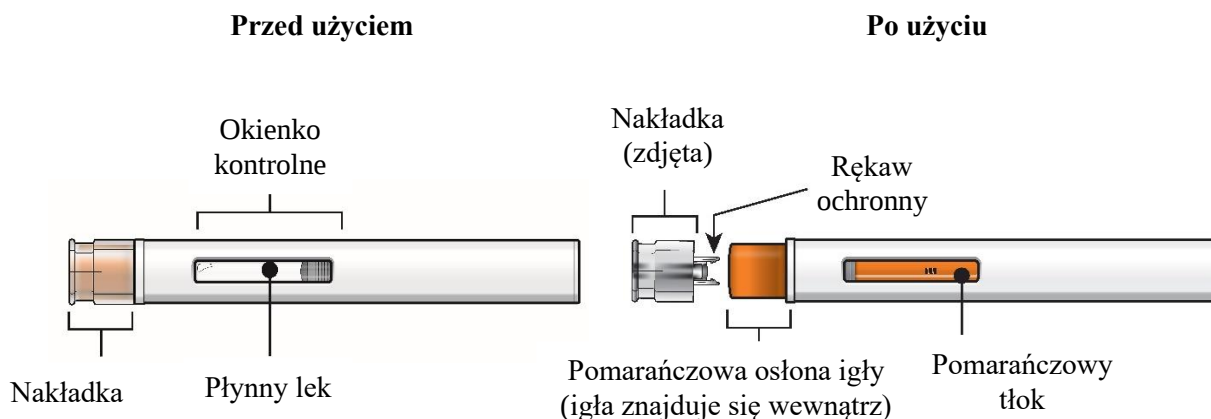
Nie udostępniać wstrzykiwacza innym osobom.

- Wstrzykiwacz i wszystkie leki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

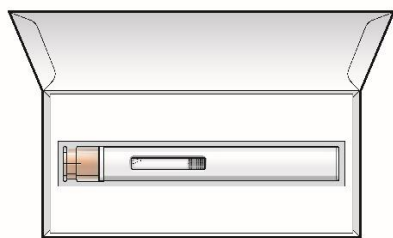
Nie zdejmować nakładki do czasu bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Nie dotykać pomarańczowej osłony igły.



Przygotowanie wstrzyknięcia

Krok 1 – Zgromadzić potrzebne materiały



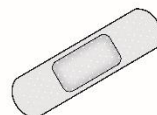
1 wstrzykiwacz



1 wacik
nasączony
alkoholem



1 wacik
bawełniany
lub gaza



1 mały
plaster



1 pojemnik odporny
na przebicie (na ostre
odpady)

Niedołączone do opakowania

Krok 2 – Wyjąć wstrzykiwacz z lodówki i odczekać 30 minut

Przed wstrzyknięciem pozostawić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w pudełku tekturowym na 30 minut w temperaturze pokojowej od 20°C do 25°C.

- Nie ogrzewać wstrzykiwacza w żaden inny sposób. Na przykład **nie** ogrzewać go w kuchence mikrofalowej, w gorącej wodzie, ani nie umieszczać go w pobliżu innych źródeł ciepła.
- Wstrzykiwacz przechowywać z dala od światła i nie narażać go na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



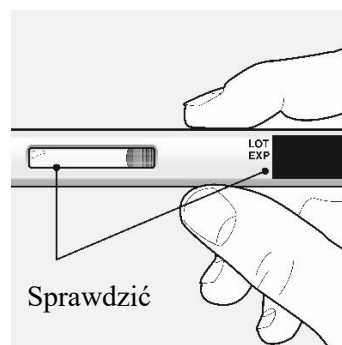
Krok 3 – Wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z pudełka i sprawdzić

Sprawdzić czy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony nie jest uszkodzony.

Sprawdzić termin ważności (EXP).

Obejrzeć płyn przez okienko kontrolne.

- W płynie mogą znajdować się małe pęcherzyki powietrza i jest to normalne.
- Płyn powinien być przezroczysty, w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego.
- **Nie** używać, jeśli płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki.



Wstrzyknięcie leku z użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego

Krok 4 – Wybrać miejsce wstrzyknięcia

Pacjent lub opiekun pacjenta mogą wstrzykiwać lek w przednią część uda lub dolną część brzucha.

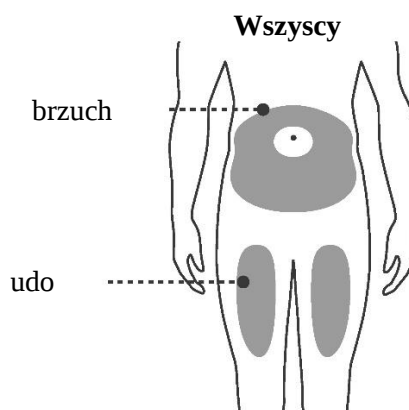
Opiekun lub osoba z fachowego personelu medycznego mogą także wstrzykiwać lek w tylną górną część ramienia.

Nie wykonywać samodzielnie wstrzyknięcia w górną część ramienia.

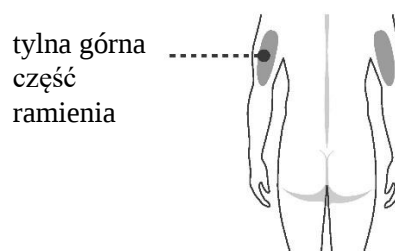
Dla każdego wstrzyknięcia wybrać miejsce, które znajduje się co najmniej 3 cm od ostatniego wstrzyknięcia.

Nie wstrzykiwać:

- w miejsca znajdujące się w promieniu 2- cali (5 cm) od pępka.
- w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, ciepła, tkliwa, posiniaczona, łuszcząca się lub stwardniała.
- w blizny, uszkodzenia, przebarwienia lub tatuaże na skórze.
- przez ubranie.



Tylko opiekunowie lub fachowy personel medyczny

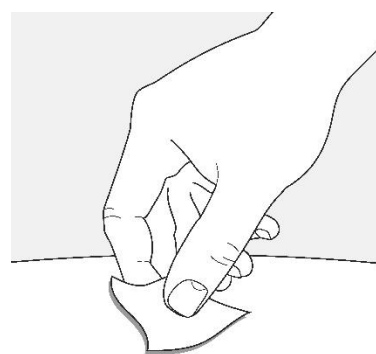


Krok 5 – Umyć ręce i oczyścić miejsce wstrzyknięcia

Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem lub wodą z mydłem. Pozostawić do wyschnięcia.

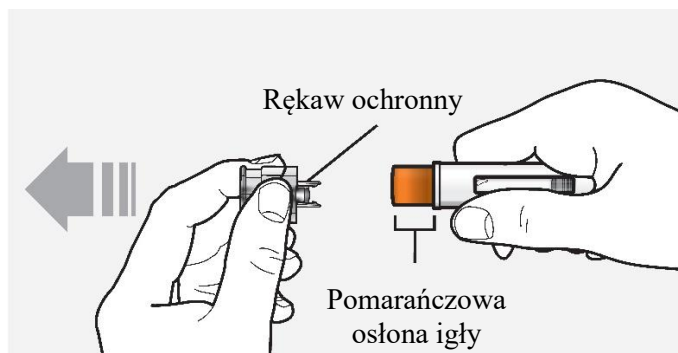
Nie dotykać oczyszczonego miejsca przed wstrzyknięciem.



Krok 6 – Zdjąć nakładkę

Trzymać trzon wstrzykiwacza jedną ręką i ostrożnie, nie przekręcając, zdjąć nakładkę drugą ręką. Pomarańczowa osłona igły jest teraz odsłonięta, a igła znajduje się pod nią.

- Wyrzucić przezroczystą nakładkę.
- **Nie** dotykać igły ani nie naciskać pomarańczowej osłony igły palcem.



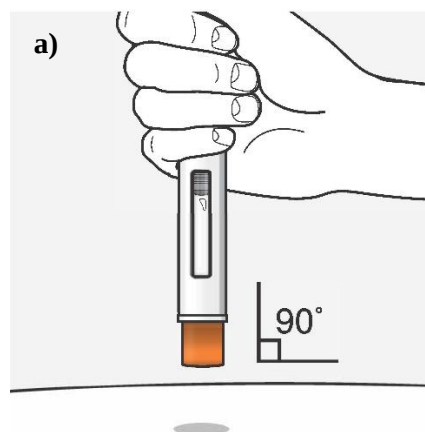
- **Nie** nakładać ponownie nakładki na wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony. Mogłoby to spowodować zbyt wczesne wykonanie wstrzyknięcia lub uszkodzenie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Krok 7 – Wstrzyknąć lek

Wstrzyknąć lek z użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego postępując zgodnie ze wskazówkami pokazanymi na rysunkach **a, b, c i d**.

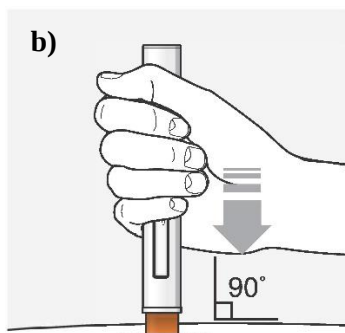
Podczas wstrzykiwania leku należy przycisnąć i przytrzymać wstrzykiwacz przez 10 sekund do czasu, gdy pomarańczowy tłok wypełni okienko kontrolne. Może być słyszalne pierwsze „kliknięcie” w chwili rozpoczęcia wstrzyknięcia i drugie „kliknięcie” na zakończenie wstrzyknięcia. Jest to normalne.

Nie poruszać ani nie zmieniać położenia wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego po rozpoczęciu wstrzyknięcia.

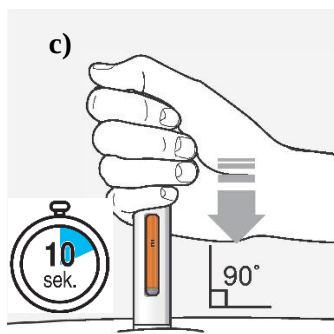


Umieścić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w miejscu wstrzyknięcia.

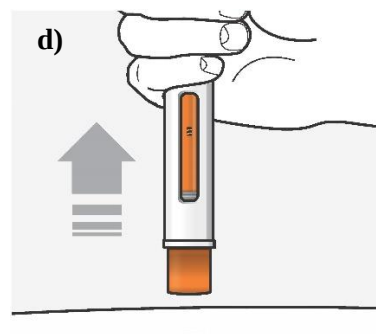
- Przyłożyć pomarańczową osłonę igły tak, by przylegała płasko do skóry (pod kątem 90 stopni).
- Upewnić się, że okienko kontrolne jest widoczne.



Mocno docisnąć i przytrzymać.



Mocno przytrzymać przez około 10 sekund.



Po zakończeniu kliknięcia unieść wstrzykiwacz do góry.

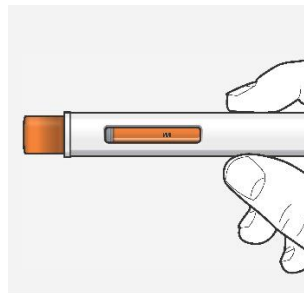
- Pacjent może od razu usłyszeć **pierwsze „kliknięcie”**, oznaczające, że wstrzyknięcie już się rozpoczęło.
- Pomarańczowy tłok będzie przesuwiał się w dół okienka kontrolnego.
- Pomarańczowy tłok wypełni okienko kontrolne.
- Pacjent może usłyszeć **drugie „kliknięcie”** na zakończenie wstrzyknięcia.
- Pomarańczowa osłona igły zsunie się w dół zamykając igłę w środku.

Krok 8 – Sprawdzić okienko kontrolne

Sprawdzić okienko kontrolne upewniając się, że cały lek został wstrzyknięty.

Jeśli pomarańczowy tłok nie wypełnia okienka kontrolnego, możliwe jest, że pacjent nie otrzymał pełnej dawki leku.

W takiej sytuacji lub w przypadku jakichkolwiek innych wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub inną osobą z fachowego personelu medycznego.



Przed wstrzyknięciem

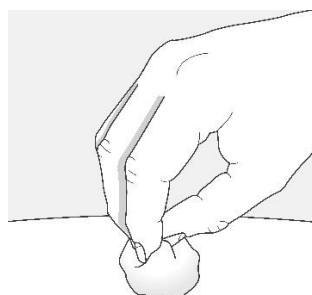


Po wstrzyknięciu

Krok 9 – Obejrzeć miejsce wstrzyknięcia

W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu. Jest to zjawisko normalne.

W razie potrzeby ucisnąć miejsce wstrzyknięcia wacikiem bawełnianym lub gazą i zakleić je plastrem.



Krok 10 – Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony

Bezpośrednio po użyciu wyrzucić zużyty wstrzykiwacz **do pojemnika na ostre odpady** odpornego na przebicie.

Nie wyrzucać wstrzykiwacza do domowego pojemnika na odpady.



Wskazówki dotyczące usuwania

Pełen pojemnik należy usunąć zgodnie ze wskazówkami podanymi przez lekarza lub farmaceutę.

Nie poddawać recyklingowi zużytych pojemników na ostre odpady.