

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Wainzua 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 45 mg de eplontersen (sob a forma de eplontersen sódico) em 0,8 ml de solução.

Cada ml contém 56 mg de eplontersen (sob a forma de eplontersen sódico).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a amarela (pH de aproximadamente 7,4 e osmolalidade de 250 a 330 mOsm/kg).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Wainzua é indicado para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser prescrito e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de doentes com amiloidose hereditária mediada por transtirretina.

Posologia

A dose recomendada de eplontersen é de 45 mg administrada mensalmente.

Aconselha-se a suplementação com vitamina A com aproximadamente, mas sem exceder, 2500 UI a 3000 UI de vitamina A por dia, para doentes tratados com Wainzua (ver secção 4.4).

O tratamento deve ser iniciado o mais rapidamente possível após o início dos sintomas (ver secção 5.1).

A decisão de continuar o tratamento nos doentes cuja doença progrida para polineuropatia de estadio 3 deve ser tomada ao critério do médico, com base na avaliação global dos benefícios e riscos.

Dose esquecida

Caso seja esquecida uma dose de Wainzua, a dose seguinte deve ser administrada logo que possível. A administração deve ser retomada em intervalos mensais a partir da data da última dose; não deve ser administrada uma dose a dobrar.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (≥ 65 anos de idade) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 45 a < 90 ml/min/1,73 m²). Eplontersen não foi estudado em doentes com TFGe < 45 ml/min/1,73 m² ou doença renal terminal (ver secção 5.2) e apenas deve ser utilizado nestes doentes se o benefício clínico esperado superar o risco potencial.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. Eplontersen não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave e apenas deve ser utilizado nestes doentes se o benefício clínico esperado supere o risco potencial (ver secção 5.2).

Doentes submetidos a transplante hepático

A segurança e eficácia de Wainzua não foram avaliadas em doentes submetidos a transplante hepático. Não existem dados disponíveis.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Wainzua em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

Modo de administração

Wainzua destina-se a ser administrado por via subcutânea. Wainzua apresenta-se numa caneta pré-cheia de utilização única.

A primeira injeção administrada pelo doente ou cuidador deve ser realizada sob a orientação de um profissional de saúde devidamente qualificado. Os doentes e/ou cuidadores devem receber formação sobre a administração subcutânea de Wainzua.

A caneta pré-cheia deve ser retirada do frigorífico pelo menos 30 minutos antes da utilização para permitir que atinja a temperatura ambiente antes da injeção. Não devem ser utilizados outros métodos de aquecimento.

Inspecionar visualmente a solução antes da utilização. A solução deve apresentar-se incolor a amarela. Não utilizar se for observada turvação, partículas ou descoloração antes da administração.

No caso de autoadministração, Wainzua deve ser administrado no abdómen ou na parte superior da coxa. Caso a injeção seja administrada por um cuidador, pode também ser utilizada a parte posterior do braço.

Wainzua não deve ser injetado em pele com lesões, sensível, com vermelhidão ou endurecida, em cicatrizes ou pele ferida, devendo ser evitada a área em redor do umbigo.

As instruções completas para a administração utilizando a caneta pré-cheia são fornecidas nas “Instruções de Utilização”.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Carência de vitamina A

Com base no mecanismo de ação, é esperado que Wainzua reduza os níveis séricos de vitamina A (retinol) para valores inferiores ao normal (ver secção 5.1). Os níveis séricos de vitamina A abaixo do limite inferior do normal devem ser corrigidos e quaisquer sinais ou sintomas oculares relacionados com a carência de vitamina A devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com Wainzua.

Os doentes a receber Wainzua devem fazer suplementação oral com aproximadamente, mas sem exceder, 2500 UI (mulheres) a 3000 UI (homens) de vitamina A por dia para reduzir o risco potencial de sintomas oculares causados pela carência de vitamina A. É recomendado o reencaminhamento para avaliação oftalmológica se os doentes desenvolverem sintomas oculares sugestivos de carência de vitamina A, incluindo redução da visão noturna ou cegueira noturna, secura ocular persistente, inflamação ocular, inflamação ou ulceração da córnea, espessamento da córnea ou perfuração da córnea.

Durante os primeiros 60 dias de gravidez, tanto os níveis demasiado elevados como demasiado baixos de vitamina A poderão estar associados a um risco acrescido de malformação fetal. Por conseguinte, a gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento e as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.6). Se uma mulher pretender engravidar, Wainzua e a suplementação com vitamina A devem ser descontinuados, e os níveis séricos de vitamina A devem ser monitorizados e normalizados antes da tentativa de concepção.

No caso de uma gravidez não planeada, Wainzua deve ser descontinuado. Devido à longa semivida de eplontersen (ver secção 5.2), pode desenvolver-se uma carência de vitamina A após a cessação do tratamento. Não podem ser feitas recomendações para continuar ou descontinuar a suplementação de vitamina A durante o primeiro trimestre de uma gravidez não planeada. Se a suplementação de vitamina A for continuada, a dose diária não deve exceder 3000 UI por dia, devido à ausência de dados que sustentem doses mais elevadas. Posteriormente, a suplementação com 2500 UI a 3000 UI de vitamina A por dia deverá ser retomada no segundo e terceiro trimestres se os níveis séricos de vitamina A ainda não tiverem regressado aos valores normais, devido ao risco acrescido de carência de vitamina A no terceiro trimestre.

Desconhece-se se a suplementação com vitamina A na gravidez será suficiente para prevenir a carência de vitamina A caso a mulher grávida continue a receber Wainzua. No entanto, é pouco provável que o aumento da suplementação de vitamina A acima de 3000 UI por dia durante a gravidez corrija os níveis de retinol sérico devido ao mecanismo de ação de eplontersen, e pode ser prejudicial para a mãe e para o feto.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 0,8 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Estudos *in vitro* indicam que eplontersen não é um substrato ou inibidor de transportadores, não interage com medicamentos com elevada ligação às proteínas plasmáticas, e não é um inibidor ou indutor das enzimas CYP.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Wainzua irá reduzir os níveis plasmáticos de vitamina A, que é crucial para o desenvolvimento fetal normal. Desconhece-se se a suplementação com vitamina A será suficiente para reduzir o risco para o feto (ver secção 4.4). Por esta razão, a gravidez deve ser excluída antes de se iniciar a terapêutica com Wainzua e as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz.

Se uma mulher pretender engravidar, Wainzua e a suplementação com vitamina A devem ser descontinuados, e os níveis séricos de vitamina A devem ser monitorizados e devem normalizar antes da tentativa de conceção (ver secção 4.4). Os níveis séricos de vitamina A podem permanecer reduzidos durante mais de 15 semanas após a última dose do tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de eplontersen em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido ao potencial risco teratogénico resultante do desequilíbrio dos níveis de vitamina A, Wainzua não deve ser utilizado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos. Em caso de gravidez, deve ser realizada uma monitorização rigorosa do feto e dos níveis de vitamina A, especialmente durante o primeiro trimestre (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se eplontersen ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para a criança a amamentar.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Wainzua, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existe informação disponível sobre os efeitos de eplontersen na fertilidade humana. Não foi detetado qualquer impacto na fertilidade masculina ou feminina em estudos animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de eplontersen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes durante o tratamento com eplontersen foram a diminuição de vitamina A (97% dos doentes) e vómitos (9% dos doentes).

Lista tabelada de reações adversas

Os dados de segurança refletem a exposição a Wainzua em 144 doentes com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia (ATTRh-PN) aleatorizados para eplontersen e que

receberam pelo menos uma dose de eplontersen. 130 doentes completaram o tratamento com eplontersen até à Semana 85. A duração média do tratamento foi de 541 dias (intervalo: 57 a 582 dias).

As reações adversas estão organizadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dentro de cada CSO, os termos preferenciais estão ordenados por ordem decrescente de frequência e depois por ordem decrescente de gravidade. As frequências de ocorrência das reações adversas estão definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas notificadas para Wainzua

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças gastrointestinais	Vómitos	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Eritema no local da injeção	Frequente
	Dor no local da injeção	Frequente
	Prurido no local da injeção	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição dos níveis de vitamina A	Muito frequente*

* Com base em resultados laboratoriais de vitamina A abaixo do limite inferior do normal durante o estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com eplontersen. Em caso de sobredosagem, deve ser assegurado cuidado médico de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso, código ATC: N07XX21.

Mecanismo de ação

Eplontersen é um oligonucleótido antisense (ON-AS) 2'-O-2-metoxietil quimérico modificado conjugado com N-acetilgalactosamina (GalNAc) com uma estrutura mista de ligações internucleotídicas de fosforotioato e diéster de fosfato. A conjugação com GalNAc permite a ação direcionada do ON-AS aos hepatócitos. A ligação seletiva de eplontersen ao ARN mensageiro (ARNm) da transtirretina (TTR) dentro dos hepatócitos provoca a degradação do ARNm da TTR mutante e do tipo selvagem (normal). Isto impede a síntese da proteína TTR no fígado, resultando em reduções significativas nos níveis de proteína TTR mutada e de tipo selvagem produzida pelo fígado para a circulação.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo clínico em doentes com ATTRh-PN a receber eplontersen foi observada uma diminuição nas concentrações séricas da TTR na primeira avaliação (Semana 5) e as concentrações da TTR continuaram a diminuir até à Semana 35. Foi observada uma redução sustentada das concentrações da TTR durante o tratamento (85 semanas). A redução percentual média (DP) da TTR sérica desde o início do estudo foi de 82,1% (11,7) na Semana 35, 83,0% (10,4) na Semana 65 e de 81,8% (13,4) na Semana 85 nos doentes tratados com eplontersen. Foram observadas reduções semelhantes desde o início do estudo nas concentrações séricas da TTR independentemente do sexo, raça, idade, região, peso corporal, estado de cardiomiopatia, tratamento prévio, estado de mutação Val30Met, estadió da doença e diagnóstico clínico de cardiomiopatia amiloide familiar no início do estudo.

A TTR é uma proteína transportadora de ligação ao retinol 4, que é o principal transportador de vitamina A (retinol). Deste modo, espera-se que uma redução na TTR plasmática dê origem à redução dos níveis plasmáticos de retinol para níveis abaixo do limite inferior do normal.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de eplontersen foram avaliadas num ensaio aleatorizado, multicêntrico, aberto (NEURO-TTRansform) que incluiu um total de 168 doentes adultos com ATTRh-PN. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 6:1 para receber 45 mg de eplontersen por injeção subcutânea a cada 4 semanas (N=144) ou inotersen 284 mg a cada semana (N=24) como grupo de referência. Dos 144 doentes aleatorizados para receber eplontersen, 140 (97,2 %) doentes completaram o tratamento até à Semana 35, 135 (93,8%) completaram o tratamento até à Semana 65.

Um controlo externo com placebo consistiu num grupo placebo de doentes do estudo pivotal de inotersen (NEURO-TTR): ensaio clínico aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, multicêntrico, em doentes adultos com ATTRh-PN. Este grupo recebeu injeções subcutâneas de placebo uma vez por semana. Ambos os estudos utilizaram critérios de inclusão idênticos.

As características dos grupos de eplontersen e placebo externo foram globalmente semelhantes, sendo considerados os potenciais desequilíbrios nas características iniciais no início do estudo (estado da mutação Val30Met, estadió da doença e tratamento prévio) na análise estatística pré-especificada.

Dos 144 doentes aleatorizados para o grupo de tratamento com eplontersen, a idade mediana no início do estudo era de 51,5 anos (intervalo 24 a 82), 30,6% tinham ≥ 65 anos e 69,4% dos doentes eram do sexo masculino. Estavam representadas vinte (20) variantes diferentes de TTR: Val30Met (59,0%), Phe64Leu (3,5%), Leu58His (2,8%), Thr60Ala (2,8%), Val122Ile (2,8%), Ser77Tyr (2,1%), Ser50Arg (1,4%), Thr49Ala (0,7%), Glu89Gln (0,7%) e Outras (24,3%, incluindo Ala97Ser (15%)). No início do estudo, 79,9% dos doentes tinham doença em estadió 1 (locomoção sem incapacidade; neuropatia ligeira sensorial, motora e autonómica nos membros inferiores), 20,1% tinham doença em estadió 2 (necessidade de apoio à locomoção; compromisso moderado dos membros inferiores, membros superiores e tronco), e não foram incluídos doentes com doença em estadió 3. 69,4% dos doentes tinham sido tratados previamente com tafamidis ou diflunisal.

Na análise da Semana 66, os parâmetros coprimários de avaliação incluíam a alteração percentual desde o início do estudo nas concentrações séricas da TTR na Semana 65, a alteração desde o início do estudo na Classificação de Incapacidade Neuropática modificada +7 (mNIS+7, *modified Neuropathy Impairment Score +7*) e a alteração desde o início do estudo na classificação total da Qualidade de Vida - Neuropatia Diabética de Norfolk (QoL-DN, *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) na Semana 66, quando eplontersen foi comparado com placebo.

A mNIS+7 é uma avaliação objetiva da neuropatia e compreende as pontuações compostas de NIS e Modificada +7. Na versão da mNIS+7 utilizada no ensaio, a NIS mede objetivamente défices na função nervosa craniana, força muscular, reflexos e sensações, e a Modificada +7 avalia a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, exame sensorial quantitativo (pressão ao toque e calor-dor) e eletrofisiologia do nervo periférico. A versão validada da pontuação mNIS+7 utilizada no ensaio

demonstrou uma variação de -22,3 a 346,3 pontos, com pontuações mais elevadas a representar uma maior gravidade da doença.

A escala do questionário Norfolk QoL-DN é uma avaliação notificada pelo doente que avalia a experiência subjetiva da neuropatia nos seguintes domínios: capacidade física/neuropatia de grandes fibras, atividades da vida diária, sintomas, neuropatia de pequenas fibras e neuropatia autonómica. A versão do questionário Norfolk QoL-DN utilizada no ensaio demonstrou uma variação de -4 a 136 pontos, com pontuações mais elevadas a representar um maior compromisso na qualidade de vida.

Outros parâmetros secundários de avaliação foram formalmente testados hierarquicamente na análise da Semana 66 e incluíram alterações desde o início do estudo nos sintomas de neuropatia e na alteração da pontuação, na pontuação resumida da componente da capacidade física no questionário de qualidade de vida de 36 itens (*Short Form 36*) (versão 2), na pontuação de incapacidade por polineuropatia e no estado nutricional (índice de massa corporal modificado).

O tratamento com eplontersen no estudo NEURO-TTRansform demonstrou melhorias estatisticamente significativas em todos os parâmetros de avaliação, na Semana 35 e na Semana 66 (ver Tabela 2) quando comparado com o grupo de placebo externo (todos $p < 0,0001$).

Tabela 2: Resumo dos resultados de eficácia clínica do Estudo NEURO-TTRansform

Análise/ Parâmetro de avaliação	Média (DP)		Alteração MMQ/Alteração Percentual desde o Início do estudo, (EP estimado) [IC 95%]		Eplontersen- Placebo* Diferença na MMQ entre [IC 95%]	Valor-p
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Conjunto de análise de segurança	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>TTR sérica, g/l¹</i>						
Início do estudo	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Semana 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
Semana 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>Pontuação mNIS+7 composta¹</i>						
Início do estudo	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Semana 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
Semana 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>Pontuação total Norfolk QoL-DN¹</i>						
Início do estudo	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Semana 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
Semana 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
Conjunto de análise completa	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Sintomas de neuropatia e alteração da pontuação, Semana 66 ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Pontuação no questionário de 36 itens Short Form 36, Semana 65 ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Índice de massa corporal modificado, Semana 65 ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Grupo de placebo externo de outro ensaio aleatorizado e controlado (NEURO-TTR).

¹ Com base numa análise de covariância (ANCOVA) com uma abordagem de imputação múltipla baseada na referência para dados em falta, ajustados por ponderação de pontuação de propensão com efeitos de categoria fixa para tratamento, tempo, interação de tratamento por tempo, estadió da doença, mutação Val30M, tratamento prévio, covariáveis fixas para o valor do início do estudo e interação no início do estudo por tempo. Na abordagem de imputação baseada na referência, os dados em falta no grupo placebo e os dados em falta no grupo de tratamento com eplontersen durante o tratamento, são imputados sob um braço de tratamento em falta

por suposição aleatória. Para um doente do grupo eplontersen que descontinuou o tratamento, os dados em falta foram imputados com base no grupo placebo.

² Com base num Modelo Misto de Medidas Repetidas (MMMR) ajustado por ponderação de pontuação de propensão com efeitos de categoria fixos para tratamento, tempo, interação de tratamento por tempo, estadió da doença, mutação Val30M, tratamento prévio, covariáveis fixas para o valor do início do estudo e interação no início do estudo por tempo.

ANCOVA = análise de covariância; IC = intervalo de confiança; MMQ = média dos mínimos quadrados; MMMR = modelo misto de medidas repetidas; mNIS+7 = classificação de incapacidade neuropática modificada +7; N = número de participantes no grupo; Norfolk QoL-DN = questionário Norfolk de qualidade de vida – neuropatia diabética; DP = desvio padrão; EP = erro padrão; TTR = transtirretina.

O parâmetro secundário de avaliação da alteração desde o início do estudo na pontuação de Incapacidade por Neuropatia Periférica (PND, *Peripheral Neuropathy Disability*) na Semana 65 foi favorável a eplontersen de forma estatisticamente significativa ($p=0,02$). Um maior número de doentes no grupo eplontersen apresentou melhoria desde o início do estudo na pontuação PND do que o grupo de placebo externo (5,7% vs. 3,4%) e um menor número de doentes no grupo eplontersen apresentou um agravamento desde o início do estudo do que no grupo de doentes com placebo externo (12,8% vs. 22,0%).

Os doentes a receber eplontersen apresentaram melhorias semelhantes em relação a placebo na redução das concentrações séricas de TTR, escala mNIS+7 composta e pontuação total Norfolk QoL-DN em todos os subgrupos incluindo idade, sexo, raça, região, estado de mutação Val30Met, estado de cardiomiopatia, diagnóstico clínico de cardiomiopatia amiloide familiar no início do estudo e estadió da doença.

Até ao final do tratamento na Semana 85, no grupo de tratamento com eplontersen a redução das concentrações da TTR e os efeitos observados na pontuação mNIS+7 composta foram sustentados, e a pontuação total média do questionário Norfolk QoL-DN permaneceu estável.

Imunogenicidade

No ensaio clínico em doentes com ATTRh-PN, após um período de tratamento de 84 semanas (duração mediana do tratamento de 561 dias (80 semanas), intervalo: 57 a 582 dias), 58 doentes (40,3%) desenvolveram anticorpos antifármaco (AAF) emergentes do tratamento. Os AAF a eplontersen foram tendencialmente persistentes com um início tardio (início mediano de 223 dias) e baixo título (título máximo mediano de 200). Nos doentes que testaram positivo para a presença de anticorpos anti-eplontersen, não foi observado qualquer impacto clinicamente significativo na eficácia, segurança, farmacocinética ou farmacodinâmica de eplontersen.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com eplontersen em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da amiloidose por transtirretina (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de Wainzua foram avaliadas através da medição das concentrações plasmáticas de eplontersen após a administração subcutânea de dose única e doses múltiplas (uma vez a cada 4 semanas) em indivíduos saudáveis e doses múltiplas (uma vez a cada 4 semanas) em doentes com ATTRh-PN.

Absorção

Após a administração subcutânea, eplontersen é rapidamente absorvido na circulação sistémica, com um tempo até à concentração plasmática máxima de aproximadamente 2 horas, com base em estimativas populacionais. As estimativas populacionais das concentrações máximas no estado estacionário (C_{max}), concentrações mínimas (C_{min}) e área sob a curva (AUC_T) foram de 0,218 $\mu\text{g/ml}$,

0,0002 µg/ml e 1,95 µg h/ml, respetivamente, após a administração de 45 mg, uma vez, a cada 4 semanas em doentes com ATTRh-PN. Não foi observada acumulação de eplontersen com C_{max} e AUC no plasma após administração repetida (uma vez a cada 4 semanas). Foi observada acumulação na C_{min} , e o estado estacionário foi atingido após aproximadamente 17 semanas.

Distribuição

Eplontersen liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 98%). As estimativas populacionais para o volume de distribuição central aparente são de 12,9 l e o volume de distribuição periférico aparente é de 11 100 l. É expectável que eplontersen seja distribuído principalmente no fígado e no córtex renal após a administração subcutânea.

Biotransformação

Eplontersen é metabolizado por endo e exonucleases em pequenos fragmentos de oligonucleótidos de diferentes tamanhos, principalmente no fígado. Não se verificou a presença *major* de metabolitos circulantes em humanos. As terapêuticas com oligonucleótidos, incluindo eplontersen, não são metabolizados por enzimas CYP.

Eliminação

Eplontersen é eliminado principalmente pelo metabolismo, seguido por excreção renal dos pequenos fragmentos de metabolitos de oligonucleótidos. A fração média de ON-AS inalterados eliminados na urina foi inferior a 1% da dose administrada em 24 horas. A semivida de eliminação é de aproximadamente 3 semanas, com base em estimativas populacionais.

Linearidade/não linearidade

A C_{max} e a AUC de eplontersen apresentaram um aumento proporcional à dose ligeiramente superior após doses subcutâneas únicas que variam entre 45 a 120 mg (isto é, 1 a 2,7 vezes a dose recomendada) em voluntários saudáveis.

Populações especiais

Com base na análise farmacocinética da população, é improvável que o peso corporal, sexo, raça e estado de mutação Val30Met tenham um efeito clinicamente significativo na exposição a eplontersen. Avaliações definitivas foram limitadas em alguns casos, uma vez que as covariáveis foram limitadas pelos números globalmente baixos.

População idosa

Não foram observadas diferenças globais na farmacocinética entre os doentes adultos e idosos (≥ 65 anos de idade).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos clínicos formais para investigar o efeito do compromisso renal na farmacocinética de eplontersen. Uma análise farmacocinética e farmacodinâmica da população não apresentou diferenças clinicamente significativas na farmacocinética ou farmacodinâmica de eplontersen com base no compromisso renal ligeiro e moderado (TFGe ≥ 45 a < 90 ml/min). Eplontersen não foi estudado em doentes com TFGe < 45 ml/min ou em doentes com doença renal terminal.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos clínicos formais para investigar o efeito do compromisso hepático em eplontersen. Uma análise farmacocinética e farmacodinâmica da população não apresentou diferenças

cl clinicamente significativas na farmacocinética ou farmacodinâmica de eplontersen com base no compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $\leq 1 \times$ LSN e AST $> 1 \times$ LSN, ou bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST). Eplontersen não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $> 1,5$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST) ou compromisso hepático grave (bilirrubina total > 3 a $10 \times$ LSN e qualquer AST) ou em doentes submetidos anteriormente a transplante hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

A administração repetida de eplontersen a 24 mg/kg/semana durante 13 semanas ou 25 mg/kg/mês durante 9 meses em macacos reduziu a proteína TTR no plasma em 69% e 52%, respetivamente. Não foram encontrados resultados toxicológicos relevantes relacionados com esta inibição farmacológica da expressão da TTR.

A maioria dos resultados observados após a administração subcutânea repetida até 6 meses em ratinhos e 9 meses em macacos não foram adversos e estavam relacionados com a captação e acumulação de eplontersen por vários tipos de células em múltiplos órgãos de todas as espécies animais testadas, incluindo monócitos/macrófagos, epitélio tubular proximal renal, células de Kupffer do fígado e infiltrados de células histiocíticas nos gânglios linfáticos e locais de injeção.

Foi observado num único macaco, no estudo de toxicidade de 13 semanas, uma diminuição acentuada da contagem de plaquetas associada com hemorragia espontânea, apresentada como hematomas e petéquias, na dose mais elevada testada (24 mg/kg/semana). Não foram observados resultados semelhantes no Nível Sem Efeitos Adversos Observados (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) de 6 mg/kg/semana em macacos, o que corresponde a mais de 70 vezes a AUC humana na dose terapêutica recomendada de eplontersen.

Genotoxicidade/Carcinogenicidade

Eplontersen não exibiu potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo* e não foi carcinogénico em ratinhos ras.H2 transgénicos.

Toxicologia reprodutiva

Eplontersen não teve efeitos sobre a fertilidade ou o desenvolvimento embriofetal em ratinhos até 38 vezes (com base na dose equivalente humana) à dose mensal humana recomendada de 45 mg. Eplontersen não é farmacologicamente ativo em ratinhos. Consequentemente, apenas os efeitos relacionados com a química de eplontersen puderam ser observados neste estudo. No entanto, não foi observado qualquer efeito na fertilidade ou no desenvolvimento embriofetal com um análogo de eplontersen específico para ratinhos, associado a uma inibição $> 90\%$ da expressão do mRNA da TTR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado
Hidrogenofosfato dissódico anidro
Cloreto de sódio
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Wainzua pode ser conservado na embalagem original fora do frigorífico até 6 semanas, a uma temperatura inferior a 30°C. Se não for utilizado dentro de 6 semanas, deve ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,8 ml de solução injetável estéril de utilização única, seringa de vidro tipo I com uma agulha de aço inoxidável de calibre 27 e ½ polegada (12,7 mm), proteção rígida da agulha e rolha de elastómero de clorobutilo siliconizado numa caneta pré-cheia.

Embalagem com um caneta pré-cheia para utilização única.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1875/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DA CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Wainzua 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia
eplontersen

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma caneta pré-cheia contém 45 mg de eplontersen (como eplontersen sódico) em 0,8 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, hidrogenofosfato dissódico anidro, cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1875/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Wainzua 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Wainzua 45 mg
injetável
eplontersen
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTROS

AstraZeneca

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Wainzua 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia eplontersen

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Wainzua e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Wainzua
3. Como utilizar Wainzua
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Wainzua
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Wainzua e para que é utilizado

A substância ativa de Wainzua, eplontersen, é um tipo de medicamento chamado de oligonucleótido antisense.

Wainzua é utilizado para tratar adultos com lesões ao nível dos nervos em todo o corpo (polineuropatia) causadas por amiloidose hereditária mediada por transtirretina (ATTRh).

Em pessoas com ATTRh, a proteína transtirretina (TTR) apresenta-se defeituosa e sofre uma interrupção muito facilmente. Isto faz com que a acumulação e formação dos chamados depósitos de amiloide, se possam acumular à volta ou dentro dos nervos, e noutros locais do corpo, impedindo-os de funcionar normalmente.

Wainzua funciona diminuindo a quantidade da proteína TTR que o fígado produz. Deste modo, existe menos proteína TTR no sangue para formar depósitos de amiloide, o que pode ajudar a reduzir os sintomas da doença.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Wainzua

Não utilize Wainzua se:

- tem alergia ao eplontersen ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Vai necessitar de tomar suplementos de vitamina A durante o tratamento com Wainzua. Este medicamento diminui a quantidade de vitamina A no seu sangue. O seu médico irá verificar os seus níveis de vitamina A antes do tratamento.

- O seu médico irá pedir-lhe que **tome um suplemento oral diário de vitamina A** durante o tratamento.

Os sinais de níveis baixos de vitamina A podem incluir redução da visão especialmente à noite, olhos secos, visão turva ou enevoada, ou inflamação nos olhos (vermelhidão, dor, excesso de lágrimas ou outra secreção, ou sensação de que tem algo no olho).

- **Fale com o seu médico se verificar problemas com a visão** ou qualquer outro problema ocular enquanto estiver a utilizar Wainzua. Se necessário, o seu médico encaminhá-lo-á para um especialista dos olhos para fazer uma avaliação.

Deve **confirmar que não está grávida** antes de iniciar o tratamento com Wainzua. Tanto níveis muito elevados ou muito baixos de vitamina A podem prejudicar o desenvolvimento do seu feto. As mulheres com potencial para engravidar **devem utilizar métodos contraceptivos eficazes** durante o tratamento com Wainzua (ver secção “Gravidez e amamentação”, abaixo neste folheto).

- Os níveis de vitamina A podem permanecer reduzidos durante mais de 15 semanas após a última dose de Wainzua.
- **Informe o seu médico se estiver a planejar engravidar.** O seu médico irá dizer-lhe para parar de tomar Wainzua e a suplementação de vitamina A. O seu médico irá também certificar-se de que os seus níveis de vitamina A normalizaram antes de tentar engravidar.
- **Informe o seu médico se tiver uma gravidez não planeada durante o tratamento.** O seu médico irá dizer-lhe para parar de tomar Wainzua. Nos primeiros 3 meses de gravidez, o seu médico poderá dizer-lhe para parar de tomar a suplementação de vitamina A. Durante os últimos 6 meses de gravidez, o seu médico poderá dizer-lhe para retomar o suplemento de vitamina A se os seus níveis de vitamina A ainda não tiverem regressado ao normal, devido ao risco aumentado de carência de vitamina A durante os últimos 3 meses de gravidez.

Crianças e adolescentes

Wainzua não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A sua segurança e eficácia não foram estudadas nesta população.

Outros medicamentos e Wainzua

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Mulheres com potencial para engravidar

Wainzua irá reduzir os níveis de vitamina A no seu sangue, a qual é importante para o desenvolvimento normal do seu feto (ver secção “Advertências e precauções”, acima neste folheto).

- Deve **utilizar métodos contraceptivos eficazes** durante o tratamento com Wainzua se for uma mulher que pode engravidar.
- Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre métodos de contraceção adequados.
- Deve ter a certeza de que não está grávida antes de iniciar o tratamento com Wainzua.
- **Informe o seu médico** se estiver a planejar engravidar ou se engravidar durante o tratamento. O seu médico irá aconselhá-la a parar de tomar Wainzua.

Gravidez

Não deve utilizar Wainzua se estiver grávida.

Amamentação

Desconhece-se se a substância ativa de Wainzua pode passar para o leite materno. Não é possível excluir um risco para o lactente. Antes de começar o tratamento, informe o seu médico se está a amamentar ou planeia amamentar. O seu médico poderá dizer-lhe para parar o tratamento com Wainzua.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Wainzua afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O seu médico irá dizer-lhe se a sua doença permite que conduza e utilize máquinas com segurança.

Wainzua contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 0,8 ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Wainzua

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é uma injeção de 45 mg administrada uma vez por mês.

Wainzua é administrado através de uma injeção sob a pele (via subcutânea). A injeção pode ser dada na área da barriga (abdómen) ou na região superior da coxa. Caso seja administrada por um cuidador ou profissional de saúde, Wainzua pode também ser administrado na parte posterior do braço. O medicamento não deve ser injetado em pele que esteja magoada, sensível, com vermelhidão ou endurecida, em cicatrizes ou pele ferida. Deve ser evitada a área em redor do umbigo.

Você e o seu médico ou enfermeiro devem decidir se Wainzua deve ser administrado por si próprio, pelo seu cuidador ou por um profissional de saúde. Você ou o seu cuidador devem receber formação sobre como preparar e injetar este medicamento corretamente. Leia as “Instruções de Utilização” cuidadosamente antes de utilizar a caneta pré-cheia (disponibilizadas num folheto separado).

O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo precisa de realizar tratamento com Wainzua. Não pare o tratamento sem indicação do seu médico.

Se utilizar mais Wainzua do que deveria

Caso tenha injetado demasiado medicamento, procure aconselhamento médico imediatamente, ou dirija-se às urgências de um hospital. Faça-o mesmo que não tenha sintomas. Leve consigo a embalagem do medicamento ou a caneta.

Caso se tenha esquecido de utilizar Wainzua

Caso se tenha esquecido de administrar uma dose de Wainzua, administre a dose seguinte logo que possível, e continue as injeções mensais a partir dessa data. Não administrar uma dose a dobrar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Níveis baixos de vitamina A, observado em análises ao sangue

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- vômitos
- vermelhidão (eritema), comichão (prurido) e dor no local da injeção

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Wainzua

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta pré-cheia e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Se necessário, Wainzua pode ser conservado fora do frigorífico, a uma temperatura inferior a 30°C, **até 6 semanas**, na embalagem original. Eliminar o medicamento não refrigerado se não for utilizado dentro de 6 semanas.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Wainzua

A substância ativa é eplontersen. Uma caneta pré-cheia contém 45 mg de eplontersen (sob a forma de/equivalente a eplontersen sódico) em 0,8 ml de solução.

Os outros componentes são di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, hidrogenofosfato disódico anidro, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis. Pode utilizar-se ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajuste do pH (ver “Wainzua contém sódio” na secção 2).

Qual o aspeto de Wainzua e conteúdo da embalagem

Wainzua é uma solução injetável (injetável) límpida, incolor a amarela.

Wainzua está disponível numa embalagem contendo 1 caneta pré-cheia para utilização única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB

Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Wainzua 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia (eplontersen)

Estas Instruções de Utilização contêm informação sobre como injetar Wainzua 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia.

Leia estas Instruções de Utilização antes de começar a utilizar a sua caneta pré-cheia e cada vez que receber uma nova caneta. Pode existir informação nova. Esta informação não substitui o contacto com o seu prestador de cuidados de saúde sobre a sua situação médica ou o seu tratamento.

O seu prestador de cuidados de saúde deve mostrar-lhe, ou ao seu cuidador, como utilizar corretamente a caneta pré-cheia. Se tiver questões ou se o seu cuidador tiver questões, fale com o seu prestador de cuidados de saúde.

Informação importante que deve saber antes de utilizar a caneta

- Conserve a caneta de Wainzua no frigorífico entre 2°C a 8°C na embalagem original até estar pronta a utilizar. Se necessário, a embalagem fechada pode ser conservada à temperatura ambiente até 30°C até 6 semanas.
- Mantenha a caneta na embalagem até estar pronta a utilizar.
- Cada caneta contém 1 dose e destina-se a uma única utilização.
- A dose é administrada apenas através de uma injeção sob a pele (via subcutânea).

Não utilize a sua caneta se:

- foi congelada.
- tiver caído, estiver danificada ou aparentar estar adulterada.
- o prazo de validade (EXP) estiver ultrapassado.

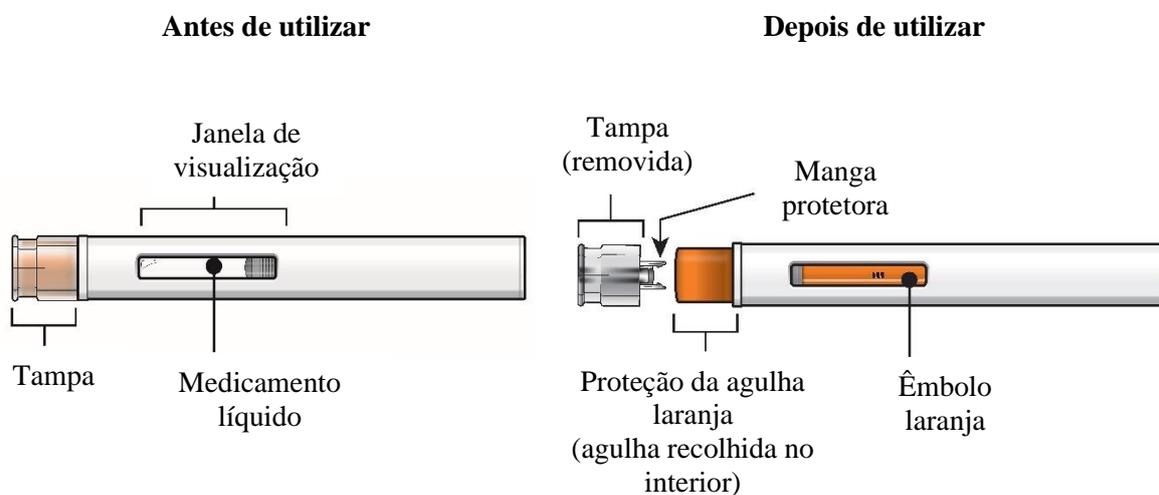
Não partilhe a sua caneta com ninguém.

- Mantenha a caneta e todos os medicamentos fora da vista e do alcance das crianças.

A sua caneta pré-cheia

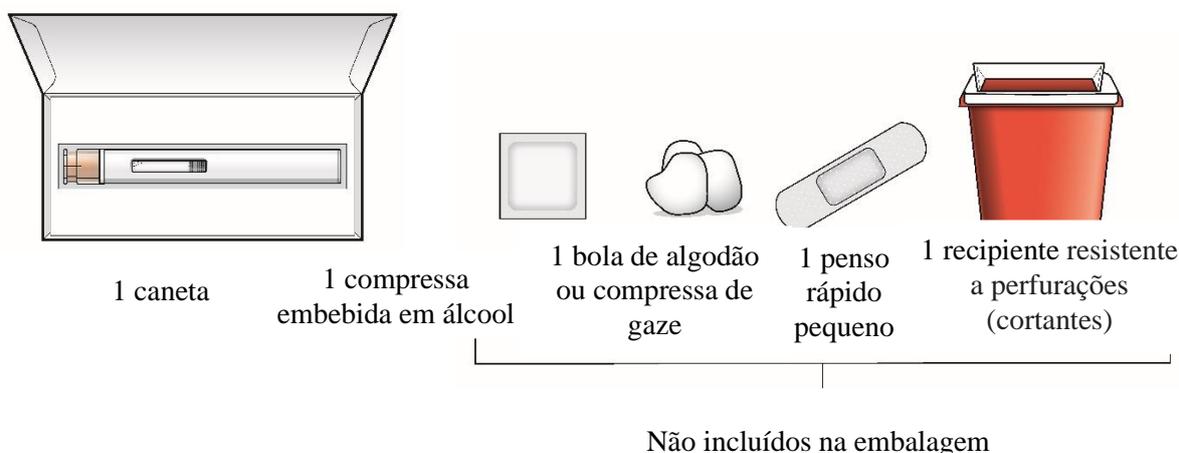
Não remova a tampa até ao momento de administrar a injeção.

Não toque na proteção da agulha laranja.



Preparação para injetar

Passo 1 – Reúna os materiais para a sua injeção



Passo 2 – Retire do frigorífico e espere 30 minutos

Mantenha a caneta pré-cheia na embalagem durante 30 minutos à temperatura ambiente entre 20°C e 25°C antes da injeção.

- Não aqueça a caneta de outra forma. Por exemplo, não a aqueça num micro-ondas, ou em água quente, nem perto de outras fontes de calor.
- Mantenha a caneta protegida da luz ou da luz solar direta.



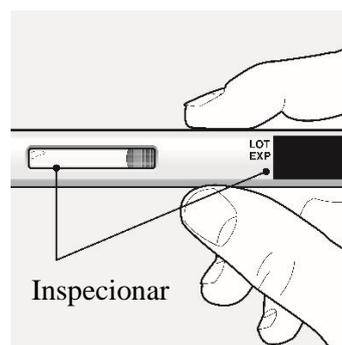
Passo 3 – Remova a caneta pré-cheia da embalagem e inspecione

Verifique se a caneta pré-cheia está danificada.

Verifique o prazo de validade (EXP).

Verifique o líquido através da janela de visualização.

- É normal ver pequenas bolhas de ar no líquido.
- O líquido deve ser transparente e incolor a amarelo claro.
- Não utilize se o líquido estiver turvo, descolorado ou se tiver partículas visíveis.



Injetar com a sua caneta pré-cheia

Passo 4 – Escolha um local de injeção

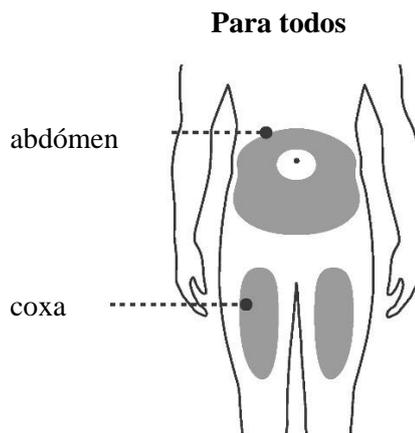
Você ou o seu cuidador podem administrar a injeção na parte da frente da coxa ou na parte inferior do seu estômago (abdômen).

O cuidador ou o profissional de saúde podem também administrar a injeção na parte posterior do seu braço. **Não** tente injetar a si próprio na parte posterior do braço.

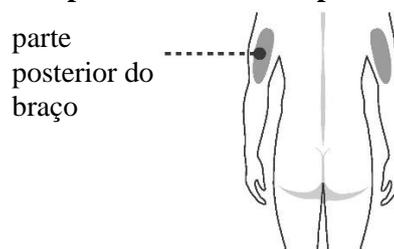
Para cada injeção, escolha um local de injeção diferente que seja, pelo menos, 3 cm afastado do local da última administração.

Não injete:

- na área de 5 cm em redor do seu umbigo.
- onde a pele esteja vermelha, quente, sensível, magoada, escamosa ou endurecida.
- em cicatrizes, pele ferida, descolorada ou com tatuagens.
- através da roupa.



Apenas para cuidadores ou profissionais de saúde

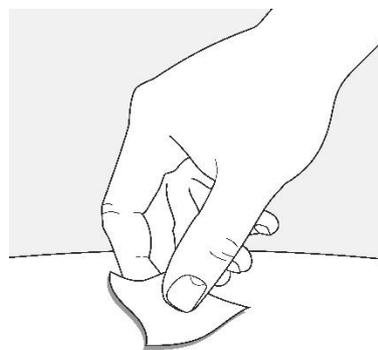


Passo 5 – Lave as mãos e limpe o local da injeção

Lave bem as mãos com sabão e água.

Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool ou com sabão e água. Deixe secar ao ar.

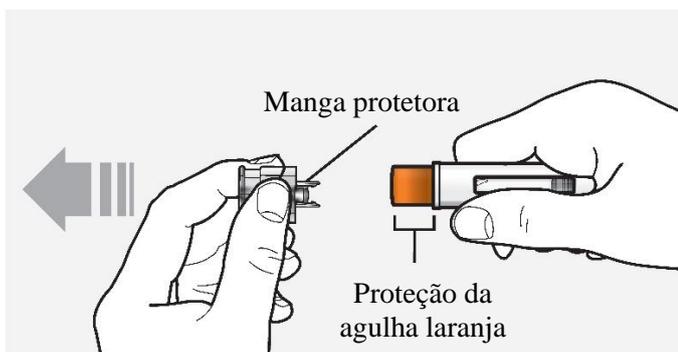
Não toque na área limpa antes da injeção.



Passo 6 – Puxe a tampa

Segure o corpo da caneta com 1 mão, e retire cuidadosamente a tampa transparente com a outra mão. A proteção da agulha laranja está agora exposta, e a agulha encontra-se escondida.

- Deite fora a tampa transparente.
- **Não** toque na agulha nem empurre a proteção da agulha laranja com o seu dedo.



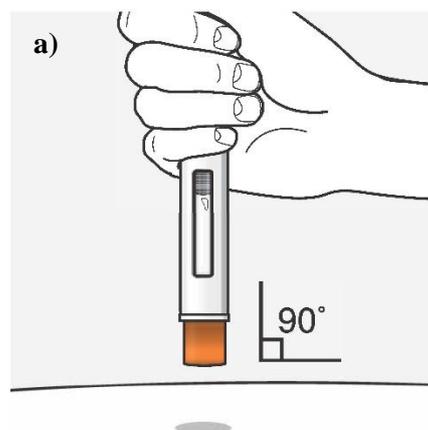
- **Não** volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia. Isto pode provocar o derrame do medicamento ou danificar a caneta pré-cheia.

Passo 7 – Injetar

Injetar utilizando a caneta pré-cheia, seguindo os passos nas figuras **a, b, c e d**.

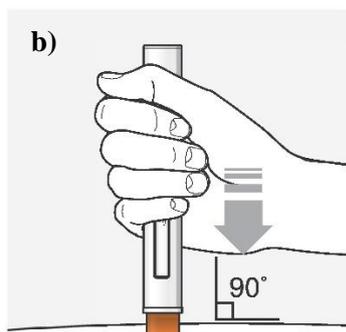
Ao injetar, pressione e segure a caneta durante 10 segundos até o êmbolo laranja preencher a janela de visualização. Pode ouvir um primeiro “clique” no início da injeção e um segundo “clique” no final da injeção. É normal.

Não mova ou altere a posição da caneta pré-cheia após o início da injeção.



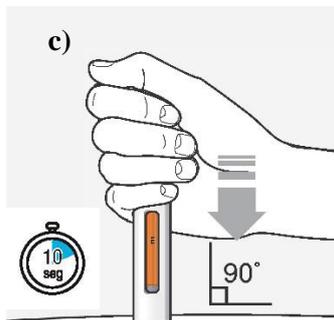
Posicione a caneta pré-cheia.

- Coloque a proteção da agulha laranja contra a sua pele (ângulo de 90 graus).
- Certifique-se que consegue ver a janela de visualização.



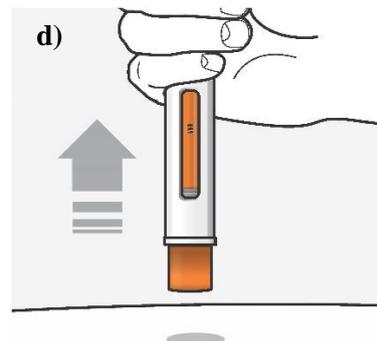
Pressione firmemente para baixo e segure.

- Pode ouvir o **primeiro “clique”** imediatamente, isto indica que a injeção foi iniciada.
- O êmbolo laranja vai mover-se para baixo na janela de visualização.



Segure firmemente para baixo durante cerca de 10 segundos.

- O êmbolo laranja vai preencher a janela de visualização.
- Pode ouvir o **segundo “clique”** no final da injeção.



Após ter completado a sua injeção, levante a caneta para cima.

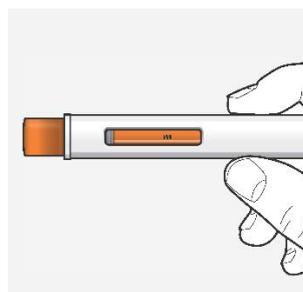
- A proteção da agulha laranja vai deslizar para baixo e bloquear sobre a agulha.

Passo 8 – Verifique a janela de visualização

Verifique a janela de visualização para certificar-se de que todo o medicamento foi injetado.

Se a haste do êmbolo laranja não preencher a janela de visualização, poderá não ter realizado a dose completa.

Se isto acontecer ou se tiver quaisquer outras preocupações, contacte o seu médico ou o profissional de saúde.



Antes da injeção

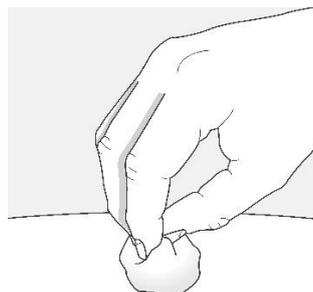


Depois da injeção

Passo 9 – Verifique o local de injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção. Isto é normal.

Se necessário, pressione com uma bola de algodão ou uma compressa de gaze sobre a área e aplique um penso rápido pequeno.



Passo 10 – Deite fora a caneta pré-cheia já utilizada

Coloque a caneta utilizada num **recipiente resistente a perfurações** imediatamente após a utilização.

Não deite fora a caneta no seu lixo doméstico.



Orientações de eliminação

Elimine todo o recipiente de acordo com as instruções do seu profissional de saúde ou farmacêutico. **Não** recicle o seu recipiente resistente a perfurações já utilizado.