

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wainzua 45 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține eplontersen 45 mg (sub formă de eplontersen sodic) în 0,8 ml de soluție.

Fiecare ml conține eplontersen 56 mg (sub formă de eplontersen sodic).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră până la galben (pH aproximativ 7,4 și osmolalitate 250 - 330 mOsm/kg).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Wainzua este indicat pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (*Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy*, hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau stadiul 2.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie prescris și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu amiloidoză ereditară mediată de transtiretină.

Doze

Doza recomandată de eplontersen este de 45 mg, administrată o dată pe lună.

La pacienții tratați cu Wainzua se recomandă suplimentar vitamina A în doză de aproximativ 2500 UI, fără a depăși 3000 UI pe zi (vezi pct. 4.4).

Tratamentul trebuie inițiat cât mai precoce după debutul simptomelor (vezi pct. 5.1).

Continuarea tratamentului la pacienții a căror boală progresează la polineuropatie în stadiul 3 reprezintă decizia medicului, pe baza evaluării generale a beneficiului și a riscului.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză de Wainzua, atunci următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Administrarea trebuie reluată la intervale lunare de la data ultimei doze; nu trebuie administrată o doză dublă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata filtrării glomerulare estimată [RFGe] ≥ 45 până la < 90 ml/min/1,73 m²). Eplontersen nu a fost studiat la pacienți cu RFGe < 45 ml/min/1,73 m² sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2) și trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Eplontersen nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2).

Pacienți cu transplant hepatic

Siguranța și eficacitatea Wainzua nu au fost evaluate la pacienți cărora li se efectuează transplant hepatic. Nu sunt disponibile date.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Wainzua la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Wainzua se administrează subcutanat. Wainzua este disponibil într-un stilou injector (pen) preumplut, destinat pentru o singură utilizare.

Prima injecție administrată de pacient sau de persoana care are grijă de pacient trebuie să fie efectuată sub îndrumarea unui profesionist din domeniul sănătății, cu calificare adecvată. Pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie instruiți pentru administrarea subcutanată a Wainzua.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut trebuie scos din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de utilizare și trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare. Nu trebuie utilizate alte metode de încălzire.

Înainte de utilizare soluția trebuie inspectată vizual. Soluția trebuie să fie incoloră până la galben. Nu utilizați soluția care conține particule vizibile, prezintă aspect tulbure sau modificări de culoare vizibile înainte de administrare.

Dacă pacientul își administrează singur Wainzua, acesta trebuie injectat în abdomen sau regiunea superioară a coapsei. Dacă injecția este administrată de persoana care are grijă de pacient, poate fi utilizată și regiunea postero-superioară a brațului.

Wainzua nu trebuie injectat în zonele cutanate care prezintă echimoze, sensibilitate, eritem sau îndurații, în zonele cu cicatrici sau leziuni, iar regiunea periombilicală trebuie evitată.

Instrucțiunile detaliate pentru administrare utilizând stiloul injector (pen-ul) preumplut sunt furnizate în „Instrucțiuni pentru utilizare”.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deficitul de vitamina A

Pe baza mecanismului de acțiune, se anticipează că Wainzua va reduce nivelurile plasmatice de vitamina A (retinol) sub valorile normale (vezi pct. 5.1). Nivelurile plasmatice ale vitaminei A aflate sub limita inferioară a valorilor normale trebuie corectate, și orice simptome sau semne oculare ale deficitului de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Wainzua.

Pacienții cărora li se administrează Wainzua trebuie să ia suplimente orale cu vitamina A în doză zilnică de aproximativ, dar fără a depăși, 2500 UI (femei) până la 3000 UI (bărbați), pentru a reduce riscul potențial de simptome oculare cauzate de deficitul de vitamină A. Se recomandă trimiterea pacientului la consult oftalmologic dacă apar simptome oculare sugestive pentru deficitul de vitamină A, care include reducerea vederii nocturne sau cecitate nocturnă, xeroftalmie persistentă, inflamație oculară, inflamația sau ulcerarea corneei, îngroșarea corneei sau perforația corneei.

În primele 60 de zile de sarcină, atât concentrațiile prea mari cât și cele prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, sarcina trebuie să fie exclusă înainte de inițierea tratamentului, iar femeile de vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace (vezi pct. 4.6). Dacă o femeie vrea să rămână gravidă, Wainzua și suplimentele cu vitamina A trebuie întrerupte, și concentrațiile plasmatice de vitamina A trebuie monitorizate pentru revenirea la valorile normale înainte de sarcină.

În cazul unei sarcini neplanificate, tratamentul cu Wainzua trebuie întrerupt. Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al eplontersen (vezi pct. 5.2), deficitul de vitamina A poate să apară chiar și după oprirea tratamentului. Nu se pot face recomandări privind utilizarea în continuare, sau întreruperea suplimentelor cu vitamina A în primul trimestru al unei sarcini neplanificate. Dacă se continuă administrarea suplimentelor de vitamina A, doza zilnică nu trebuie să depășească 3000 UI pe zi, din cauza lipsei datelor care să susțină utilizarea unor doze mai mari. Ulterior, administrarea de suplimente cu vitamina A în doză de 2500 UI până la 3000 UI pe zi trebuie reluată în al doilea și al treilea trimestru, dacă valorile plasmatice ale vitaminei A nu au revenit încă la normal, din cauza riscului crescut de deficit de vitamina A în trimestrul al treilea.

Nu se cunoaște dacă suplimentarea aportului de vitamina A în sarcină va fi suficientă în prevenirea deficitului de vitamina A la gravida care continuă tratamentul cu Wainzua. Cu toate acestea este puțin probabil ca dozele suplimentare de vitamină A care depășesc 3000 UI pe zi pe durata sarcinii să poată corecta nivelurile plasmatice de retinol, din cauza mecanismului de acțiune a eplontersen, și pot fi dăunătoare pentru mamă și făt.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doza de 0,8 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase.

Studiile *in vitro* arată că eplontersen nu este un substrat sau un inhibitor al transportorilor, nu interacționează cu medicamente legate puternic de proteinele plasmatice și nu este un inhibitor sau inductor al enzimelor sistemului CYP.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Wainzua va scădea nivelurile plasmatice de vitamina A, care este esențială în dezvoltarea normală a fătului. Nu se cunoaște dacă administrarea de suplimente de vitamină A va fi suficientă pentru a scădea riscul pentru făt (vezi pct. 4.4). Din acest motiv, sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea terapiei cu Wainzua, iar femeile de vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace.

Dacă o femeie vrea să rămână gravidă, Wainzua și suplimentele cu vitamina A trebuie întrerupte, și nivelurile plasmatice de vitamina A trebuie monitorizate pentru revenirea la valorile normale înainte de sarcină (vezi pct. 4.4). Nivelurile plasmatice de vitamină A se pot menține scăzute mai mult de 15 săptămâni după ultima doză de tratament.

Sarcina

Nu există date privind administrarea eplontersen la femeia gravidă. Studiile la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sunt insuficiente (vezi pct. 5.3). Din cauza riscului teratogen potențial care rezultă din niveluri variabile ale vitaminei A, Wainzua nu trebuie utilizat în sarcină și la femeile de vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive. În cazul unei sarcini, trebuie efectuată o monitorizare atentă a fătului și a statusului vitaminei A, în special în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eplontersen sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat.

Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Wainzua, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există informații cu privire la efectele eplontersen asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității la bărbat sau femeie (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eplontersen nu are niciun efect sau are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse în timpul tratamentului cu eplontersen au fost scăderea nivelului de vitamină A (97% dintre pacienți) și vărsăturile (9% dintre pacienți).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele privind siguranța reflectă expunerea la Wainzua pentru 144 de pacienți cu polineuropatie cauzată de hATTR (hATTR-PN) randomizați la eplontersen și care au primit cel puțin o doză de eplontersen. 130 de pacienți au finalizat perioada de tratament cu eplontersen până în Săptămâna 85. Durata medie a tratamentului a fost de 541 de zile (interval cuprins între 57 până la 582 de zile).

Enumerarea reacțiilor adverse respectă clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (SOC, *sistem, organ, class*). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, termenii preferați sunt

prezența în ordine descrescătoare a frecvenței și apoi în ordine descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență pentru reacțiile adverse sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate pentru Wainzua

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Eritem la locul de injectare	Frecvente
	Durere la locul de injectare	Frecvente
	Prurit la locul de injectare	Frecvente
Investigații diagnostice	Nivel redus al vitaminei A	Foarte frecvente*

*Pe baza rezultatelor de laborator cu niveluri ale vitaminei A sub limita inferioară a intervalului de valori normale în timpul studiului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în supradozajul cu eplontersen. În cazul unui supradozaj, trebuie asigurat tratament medical de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX21.

Mecanism de acțiune

Eplontersen este o oligonucleotidă antisens (OAS) de tip chimeric 2'-O-2-metoxietil conjugată cu N-acetilgalactozamină (GalNAc), cu o structură centrală mixtă de legături internucleotidice de fosforotioat și fosfat diester. Conjugatul GalNAc permite eliberarea țintită a OAS în hepatocite. Legătura selectivă dintre eplontersen și ARN-ul mesager (ARNm) al transtiretinei (TTR) din hepatocite determină degradarea ambelor tipuri de ARNm al TTR, atât a tipului mutant, cât și a tipului sălbatic (normal). Aceasta inhibă sinteza proteinei TTR la nivel hepatic, ceea ce are ca rezultat reducerea semnificativă a valorilor proteinei TTR de tip mutant și de tip sălbatic eliberate din ficat în circulație.

Efecte farmacodinamice

În studiul clinic realizat la pacienții cu hATTR-PN tratați cu eplontersen, reducerea concentrațiilor plasmatice de TTR a fost observată la prima evaluare (Săptămâna 5), iar concentrațiile TTR au continuat să scadă până în Săptămâna 35. Reducerea susținută a nivelului TTR a fost observată pe toată durata tratamentului (85 de săptămâni). Reducerea procentuală medie (DS) a concentrației plasmatice de TTR față de momentul inițial a fost 82,1% (11,7) în Săptămâna 35, 83,0% (10,4) în

Săptămâna 65 și 81,8% (13,4) în Săptămâna 85 în grupul tratat cu eplontersen. O reducere similară a concentrației plasmatice de TTR față de momentul inițial a fost observată indiferent de sex, rasă, vârstă, regiune geografică, greutate corporală, prezența cardiomiopatiei, tratamentul anterior, statusul mutației Val30Met, stadiul bolii și diagnosticul clinic de cardiomiopatie amiloidă familială la momentul inițial.

TTR este o proteină de transport pentru proteina 4 de legare a retinolului, care este transportorul principal al vitaminei A (retinol). Astfel, se anticipează că reducerea concentrației plasmatice a TTR să determine reducerea retinolului plasmatic până la un nivel sub limita inferioară a valorilor normale.

Eficacitate clinică și siguranță

Eficacitatea și siguranța eplontersen au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis (NEURO-TTRansform), care a inclus în total 168 de pacienți adulți cu hATTR-NP. Pacienții au fost randomizați în raport 6:1 pentru a li se administra o injecție subcutanată cu eplontersen 45 mg la intervale de 4 săptămâni (N=144) sau inotersen 284 mg săptămânal (N=24) ca grup de referință. Dintre cei 144 de pacienți randomizați la eplontersen, 140 (97,2%) de pacienți au finalizat tratamentul până în Săptămâna 35, 135 (93,8%) au finalizat tratamentul până în Săptămâna 65.

Un grup extern de control cu placebo a inclus o cohortă de pacienți cărora li s-a administrat placebo într-un studiu pivot cu inotersen (NEURO-TTR): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la pacienți adulți cu hATTR-NP. În această cohortă a fost administrat placebo subcutanat o dată pe săptămână. Cele două studii au utilizat criterii identice de eligibilitate.

În general, caracteristicile grupului cu eplontersen și ale grupului extern cu placebo au fost similare, iar dezechilibrele potențiale în ceea ce privește caracteristicile importante de la momentul inițial (statusul mutației Val30Met, stadiul bolii și tratamentul anterior) au fost luate în considerare în analizele statistice prespecificate.

Pentru cei 144 de pacienți randomizați la eplontersen, vârsta mediană la momentul inițial a fost 51,5 ani (interval 24-82), 30,6% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 65 de ani și 69,4% au fost bărbați. Au fost identificate douăzeci (20) de variante diferite ale 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%) și altele (24,3%, inclusiv Ala97Ser (15%)). La momentul inițial, 79,9% dintre pacienți au avut boala în stadiul 1 (mobilitate neafectată; neuropatie ușoară senzitivă, motorie și autonomă la nivelul membrelor inferioare), 20,1% au avut boala în stadiul 2 (necesitatea asistenței pentru deplasare; afectare moderată la nivelul membrelor inferioare, membrelor superioare și a trunchiului) și nu au fost pacienți în stadiul 3 de boală. 69,4% dintre pacienți au avut tratament anterior cu tafamidis sau diflunisal.

La analiza din Săptămâna 66, obiectivele co-primare au inclus modificarea procentuală a concentrației plasmatice a TTR în Săptămâna 65 față de momentul inițial, modificarea scorului mNIS+7 față de momentul inițial și modificarea scorului total Norfolk QoL-DN în Săptămâna 66 față de momentul inițial, în toate situațiile cu eplontersen comparativ cu placebo.

mNIS+7 reprezintă o evaluare obiectivă a neuropatiei și constă din compunerea scorurilor NIS și Modificat +7. În versiunea scorului mNIS+7 utilizată în studiu, NIS evaluează obiectiv deficitul funcțional al nervilor cranieni, forța musculară, reflexele și sensibilitatea, iar scorul Modificat +7 evaluează răspunsul frecvenței cardiace la inspir profund, testarea senzorială cantitativă (atingere-presiune și căldură-durere) și electrofiziologia nervilor periferici. Versiunea validată a scorului

mNIS+7 utilizată în studiu avea valorile în intervalul -22,3 până la 346,3 puncte, cele mai mari scoruri reprezentând o severitate mai mare a bolii.

Chestionarul de evaluare a calității vieții pe scala Norfolk QoL-DN este completat de pacienți, și evaluează experiența subiectivă privind neuropatia sub următoarele aspecte: funcționare fizică/neuropatie a fibrelor groase, activități zilnice, simptome, neuropatie a fibrelor subțiri și neuropatia autonomă. Versiunea Norfolk QoL-DN utilizată în studiu avea valorile în intervalul -4 până la 136 de puncte, cele mai mari scoruri reprezentând o afectare mai mare.

Alte obiective secundare au fost testate formal ierarhic la analiza din Săptămâna 66 și au inclus modificarea simptomelor neuropatiei față de momentul inițial și modificarea scorului, în scorul componentei fizice din chestionarul de evaluare a sănătății, forma prescurtată cu 36 de itemi (versiunea 2), în scorul dizabilității din cauza polineuropatiei și în statusul nutrițional (modificarea indicelui de masă corporală).

Tratamentul cu eplontersen din studiul NEURO-TTTransform a demonstrat ameliorări semnificative statistic pentru toate criteriile de evaluare atât în Săptămâna 35, cât și în Săptămâna 66 (vezi Tabelul 2) comparativ cu grupul extern cu administrare de placebo (toate valorile $p < 0,0001$).

Tabelul 2: Sumarul rezultatelor de eficacitate clinică din studiul NEURO-TTTransform

Analiză/obiectiv	Medie (DS)		Modificarea LSM/modificare procentuală față de momentul inițial, (ES estimată) [95% ÎI]		Diferența LSM eplontersen-placebo* [95% ÎI]	Valoarea p
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Setul pentru analiza de siguranță	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>TTR seric, g/l¹</i>						
Inițial	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Săptămâna 35			-14,7% (2,2) [-18,96, -10,44]	-81,3% (1,8) [-84,83, -77,71]	-66,6% [-71,61, -61,53]	$p < 0,0001$
Săptămâna 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>Scorul compus mNIS+7¹</i>						
Inițial	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Săptămâna 35			9,9 (1,9) [6,29, 13,56]	1,1 (1,8) [-2,47, 4,77]	-8,8 [-13,21, -4,34]	$p = 0,0001$
Săptămâna 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>Scorul total Norfolk QOL-DN¹</i>						
Inițial	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Săptămâna 35			8,4 (2,1) [4,30, 12,58]	-2,8 (2,1) [-6,87, 1,19]	-11,3 [-16,26, -6,30]	$p < 0,0001$
Săptămâna 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]	$p < 0,0001$
Setul complet de analiză	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Scorul simptomelor			8,2 [6,24, 10,12]	-0,0 [-1,92, 1,86]	-8,2 [-10,65, -5,76]	$p < 0,0001$

neuropatiei și modificarea, Săptămâna 66 ²						
Scorul componentei fizice din chestionarul de evaluare a sănătății, forma prescurtată, cu 36 de itemi, Săptămâna 65 ²			-4,46 [-6,139, -2,770]	0,85 [-0,711, 2,412]	5,31 [3,195, 7,416]	p < 0,0001
Indicele de masă corporală modificat, Săptămâna 65 ²			-90,8 [-112,84, -68,69]	-8,1 [-28,55, 12,42]	82,7 [54,64, 110,76]	p < 0,0001

* Grup extern cu placebo din alt studiu controlat randomizat (NEURO-TTR).

¹ Pe baza unui test ANCOVA cu o abordare bazată pe referințe de imputare multiplă pentru datele lipsă, ajustat în funcție de scorul de propensitate ponderat, în care efectele categorice fixe au fost tratamentul, timpul, interacțiunea tratament în funcție de timp, stadiul bolii, mutația Val30M, tratamentul anterior, covariabilele fixe pentru valorile inițiale și interacțiunea valori inițiale în funcție de timp. În abordarea bazată pe referințele de imputare, datele lipsă din grupul cu placebo și datele lipsă din grupul de tratament cu eplontersen în timpul administrării sunt imputate conform ipotezei lipsei aleatorii din brațul de tratament. Pentru un pacient din grupul de tratament cu eplontersen care a întrerupt tratamentul, datele lipsă au fost imputate pe baza grupului placebo.

² Pe baza unui MMRM ajustat în funcție de scorul de propensitate ponderat, în care efectele categorice fixe au fost tratamentul, timpul, interacțiunea tratament în funcție de timp, stadiul bolii, mutația Val30M, tratamentul anterior, covariabilele fixe pentru valorile inițiale și interacțiunea valori inițiale în funcție de timp.

ANCOVA = analiza covarianței; ÎI = interval de încredere; LSM = media celor mai mici pătrate; MMRM = model cu efecte mixte și măsurători repetate; mNIS+7 = scorul modificat privind afectarea din cauza neuropatiei +7; N = numărul de participanți din grup; Norfolk QoL-DN = chestionarul Norfolk privind calitatea vieții în neuropatia diabetică; DS = deviație standard; ES = eroare standard; TTR = transtiretină.

Obiectivul secundar de modificare față de momentul inițial a scorului PND în Săptămâna 65 a fost semnificativ statistic în favoarea eplontersen (p= 0,02). Mai mulți pacienți din grupul cu eplontersen au prezentat îmbunătățiri ale scorului PND față de momentul inițial comparativ cu grupul extern cu placebo (5,7% vs 3,4%) și mai puțini pacienți din grupul cu eplontersen au prezentat agravări față de momentul inițial comparativ cu grupul extern cu placebo (12,8% vs. 22,0%).

Pacienții cu administrare de eplontersen au raportat îmbunătățiri similare față de grupul cu administrare de placebo în ceea ce privește concentrația plasmatică a TTR, scorul compus mNIS+7 și scorurile totale Norfolk QoL-DN în toate subgrupurile, indiferent de vârstă, sex, rasă, regiune geografică, statusul mutației Val30Met, prezența cardiomiopatiei, diagnosticul clinic de cardiomiopatie amiloidă familială la momentul inițial și stadiul afecțiunii.

Până la finalul tratamentului cu eplontersen, în Săptămâna 85, au fost menținute reducerea concentrației de TTR și efectul observat asupra scorului compus mNIS+7, iar scorul total Norfolk QoL-DN a rămas stabil.

Imunogenicitate

În studiul clinic realizat la pacienți cu hATTR-NP, la finalul perioadei de tratament de 84 de săptămâni (durata mediană a tratamentului de 561 de zile (80 de săptămâni), interval cuprins între 57 până la 582 de zile) 58 de pacienți (40,3%) au dezvoltat anticorpi anti-medicament (ADA, *anti-drug antibodies*) în timpul administrării tratamentului. ADA la eplontersen au avut o tendință de persistență, debut tardiv (debut median la 223 de zile) și titru scăzut (titru median de vârf 200). La pacienții cu rezultat pozitiv la testul anticorpilor anti-eplontersen, nu s-a observat un impact semnificativ clinic asupra eficacității, siguranței, farmacocineticii sau farmacodinamiei eplontersen.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu eplontersen la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul amiloidozei mediate de transtiretină (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale Wainzua au fost evaluate prin măsurarea concentrațiilor plasmatice de eplontersen după administrarea subcutanată de doze unice și multiple (o dată la 4 săptămâni), la voluntari sănătoși și doze multiple (o dată la 4 săptămâni) la pacienți cu hATTR-NP.

Absorbție

În urma administrării subcutanate, eplontersen este absorbit rapid în circulația sistemică, cu un timp de aproximativ 2 ore până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime, pe baza estimărilor populaționale. Estimările populaționale la starea de echilibru după administrarea a 45 mg eplontersen o dată la 4 săptămâni la pacienții cu hATTR-NP pentru concentrațiile maxime (C_{max}), concentrațiile minime (C_{min}) și aria de sub curbă (ASC_t) au fost 0,218 $\mu\text{g/ml}$, 0,0002 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 1,95 $\mu\text{g oră/ml}$. Nu a fost observată nicio acumulare în plasmă a C_{max} eplontersen și ASC după administrare repetată a dozelor (o dată la 4 săptămâni). S-a observat acumularea la C_{min} , iar starea de echilibru a fost atinsă după aproximativ 17 săptămâni.

Distribuție

Eplontersen se leagă în procent mare de proteinele plasmatice umane (> 98%). Conform estimărilor populaționale, volumul aparent de distribuție central este 12,9 l și volumul aparent de distribuție periferic este 11100 l. După administrare subcutanată este de așteptat ca eplontersen să ajungă în principal la nivel hepatic și în cortexul renal.

Metabolizare

Eplontersen este metabolizat, în principal la nivel hepatic de către endo- și exonucleaze, în fragmente scurte de oligonucleotide de mărimi diferite. Nu au fost raportați metaboliți majori circulanți la om. Oligonucleotidele terapeutice, inclusiv eplontersen, nu sunt metabolizate pe calea enzimelor CYP.

Eliminare

Eplontersen este eliminat, în principal, prin metabolizare, urmată de excreția renală a metaboliților oligonucleotidici de mici dimensiuni. Frația medie de OAS nemodificată eliminată în urină a fost sub 1% din doza administrată în 24 de ore. Timpul final de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 3 săptămâni, pe baza estimărilor populaționale.

Liniaritate/Non-liniaritate

La voluntarii sănătoși, C_{max} și ASC pentru eplontersen au prezentat o creștere ușor mai mare față de dozele proporționale după administrarea subcutanată a unor doze unice, care au variat de la 45 la 120 mg (adică de la 1 până la 2,7 ori față de doza recomandată).

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei de farmacocinetică populațională, este puțin probabil ca greutatea corporală, sexul, rasa și mutațiile Val30Met să aibă un efect semnificativ clinic asupra expunerii la eplontersen. Evaluările certe au fost limitate în unele cazuri, deoarece covariabilele au fost limitate de valorile globale mici.

Vârșnici

Nu au fost observate diferențe generale în ceea ce privește farmacocinetica între pacienții adulți și vârstnici (vârstă ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice formale pentru a investiga efectul farmacocineticii eplontersen la pacienții cu insuficiență renală. O analiză populațională de farmacocinetică și farmacodinamie a arătat că nu există diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamia eplontersen la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (de la RFG ≥ 45 până la < 90 ml/min). Eplontersen nu a fost studiat la pacienții cu RFG < 45 ml/min sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice formale pentru a investiga efectul farmacocineticii eplontersen la pacienții cu insuficiență hepatică. O analiză populațională de farmacocinetică și farmacodinamie a arătat că nu există diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica și farmacodinamia eplontersen la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $\leq 1 \times$ LSN și AST $> 1 \times$ LSN sau bilirubină totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice valoare AST). Eplontersen nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5$ până la $3 \times$ LSN și orice valoare AST) sau severă (bilirubină totală > 3 până la $10 \times$ LSN și orice valoare AST) sau la pacienții cu istoric de transplant hepatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie generală

Administrarea repetată a eplontersen 24 mg/kg/săptămână timp de 13 săptămâni sau 25 mg/kg/lună timp de 9 luni la maimuțe a redus nivelul plasmatic al proteinei TTR cu 69% și, respectiv, 52%. Nu au fost raportate rezultate semnificative toxicologic în legătură cu această inhibare farmacologică a expresiei TTR.

Majoritatea datelor raportate după administrarea subcutanată repetată, pe o perioadă de până la 6 luni la șoareci și până la 9 luni la maimuțe, nu au fost dăunătoare și au avut legătură cu captarea și acumularea eplontersen în diferite tipuri de celule din mai multe organe provenind de la toate speciile de animale testate, inclusiv de la nivelul monocitelor/macrofagelor, celulelor epiteliale din tubul contort proximal renal, celulelor hepatice Kupffer și infiltratelor celulare histiocitare din ganglionii limfatici și de la locurile de injecție.

Într-un studiu de evaluare a toxicității cu durată de 13 săptămâni, la o singură maimuță a fost observată scăderea severă a numărului de trombocite asociată cu hemoragie spontană, manifestată ca hematom și peteșii, la cea mai mare doză testată (24 mg/kg/săptămână). Nu au fost observate rezultate similare la maimuțe la NOAEL de 6 mg/kg/săptămână, ceea ce corespunde unei creșteri de 70 de ori a ASC la om, la doza terapeutică de eplontersen recomandată.

Genotoxicitate/Carcinogenicitate

Eplontersen nu a prezentat potențial genotoxic *in vitro* și *in vivo* și nu a avut efecte carcinogene asupra șoarecilor transgenici ras.H2.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Eplontersen nu a avut efecte asupra fertilității sau dezvoltării embrio-fetale la șoareci, la doze de aproximativ 38 de ori mai mari decât echivalentul dozei maxime recomandate la om, de 45 mg administrată o dată pe lună. Eplontersen nu prezintă activitate farmacologică la șoareci. În consecință, în acest studiu au putut fi surprinse numai efectele asociate cu proprietățile chimice ale eplontersen.

Totuși, nu au fost observate efecte asupra fertilității sau dezvoltării embrio-fetale după administrarea la șoareci a unui analog al eplontersenului specific pentru șoareci, care a fost asociat cu o inhibare > 90% a expresiei ARNm pentru TTR.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogen fosfat de sodiu dihidrat
Hidrogen fosfat disodic anhidru
Clorură de sodiu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Wainzua poate fi păstrat în ambalajul original la o temperatură mai mică de 30°C până la 6 săptămâni, fără să fie necesară păstrarea la frigider. Dacă medicamentul nu este utilizat în 6 săptămâni, acesta trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție sterilă pentru administrare injectabilă cu un volum de 0,8 ml într-o seringă de sticlă tip I, de unică folosință, având atașat un ac din oțel inoxidabil de 27 G ½ inch (12,7 mm), cu capac rigid de protecție a acului și dop din elastomer clorobutil siliconat, într-un stilou injector (pen) preumplut.

Ambalaj cu un stilou injector (pen) preumplut numai pentru o singură utilizare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Wainzua 45 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (pen)
eplontersen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține eplontersen 45 mg (sub formă de eplontersen sodic) în 0,8 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dihidrogen fosfat de sodiu dihidrat, hidrogen fosfat disodic anhidru, clorură de sodiu, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.
[Deschideți aici](#)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1875/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Wainzua 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN) PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Wainzua 45 mg
injecție
eplontersen
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Wainzua 45 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut eplontersen

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Wainzua și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Wainzua
3. Cum să utilizați Wainzua
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Wainzua
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Wainzua și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Wainzua, eplontersen, este un tip de medicament denumit oligonucleotidă antisens.

Wainzua este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu afectare la nivelul nervilor din organism (polineuropatie) cauzată de amiloidoza ereditară mediată de transtiretină (hATTR).

La persoanele cu hATTR, proteina transtiretină (TTR) este afectată și se distruge ușor. Acest lucru face ca proteinele să se aglomereze și să formeze așa numitele depozite de amiloid, care se pot acumula în jurul sau în interiorul nervilor și în alte locuri din organism și le împiedică să funcționeze normal.

Wainzua acționează prin scăderea cantității de proteină TTR produsă în ficat. Prin urmare, cantitatea de proteină TTR din sânge devine prea mică pentru a forma depozitele de amiloid și acest lucru poate ajuta la reducerea simptomelor acestei afecțiuni.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Wainzua

Nu utilizați Wainzua dacă:

- sunteți alergic la eplontersen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Este necesar să luați suplimente cu vitamina A în timpul tratamentului cu Wainzua. Acest medicament scade cantitatea de vitamina A din sânge. Medicul dumneavoastră va verifica nivelul vitaminei A din sânge înainte de începerea tratamentului.

- Medicul dumneavoastră vă va recomanda **să luați zilnic un supliment cu vitamina A pe cale orală** în timpul tratamentului.

Semne ale unor valori reduse ale vitaminei A pot include vedere scăzută în mod special în timpul nopții, ochi uscați, vedere încețoșată sau neclară sau inflamație a ochilor (înroșire, durere, lăcrimare în exces sau eliminare de alte secreții, sau senzația de corp străin în ochi).

- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu vederea** sau orice alte probleme la nivelul ochiului atunci când utilizați Wainzua. Medicul dumneavoastră vă poate trimite la un medic oftalmolog pentru consult, dacă este necesar.

Trebuie să confirmați că nu sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu Wainzua. Atât niveluri prea mari, cât și cele prea mici de vitamină A pot afecta dezvoltarea fătului. Femeile aflate la vârsta fertilă **trebuie să utilizeze metode de contracepție eficiente** în timpul tratamentului cu Wainzua (vezi pct. „Sarcina și alăptarea” de mai jos).

- Nivelurile vitaminei A pot rămâne scăzute mai mult de 15 săptămâni după ultima doză de Wainzua.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă vreți să rămâneți gravidă.** Medicul dumneavoastră vă va spune să opriți utilizarea Wainzua și aportul suplimentar de vitamina A. Medicul se va asigura că valorile dumneavoastră de vitamina A au revenit la normal înainte de a încerca să rămâneți gravidă.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați rămas gravidă pe neașteptate în timpul tratamentului.** Medicul dumneavoastră vă va spune să opriți utilizarea Wainzua. În primele 3 luni de sarcină, medicul vă poate spune să opriți utilizarea suplimentelor cu vitamina A. În timpul ultimelor 6 luni de sarcină, medicul vă poate spune să reluați utilizarea vitaminei A dacă nivelurile acesteia nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficit de vitamina A în timpul ultimelor 3 luni de sarcină.

Copii și adolescenți

Wainzua nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Wainzua nu au fost stabilite la această categorie de vârstă.

Wainzua împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femei aflate la vârsta fertilă

Wainzua scade nivelul de vitamina A din sângele dumneavoastră, iar vitamina A este importantă în timpul sarcinii, pentru dezvoltarea normală a fătului (vezi pct. „Atenționări și precauții” de mai sus).

- **Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente** în timpul tratamentului cu Wainzua dacă sunteți o femeie de vârstă fertilă.
- Întrebați medicul sau asistenta medicală care sunt metodele contraceptive adecvate.
- Trebuie să confirmați că nu sunteți gravidă înainte de începerea tratamentului cu Wainzua.
- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă planificați să rămâneți gravidă sau dacă sunteți gravidă în timp ce luați tratament. Medicul dumneavoastră vă va sfătui să opriți Wainzua.

Sarcina

Nu trebuie să utilizați Wainzua dacă sunteți gravidă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanța activă din Wainzua poate trece în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat. Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau planificați să alăptați. Medicul vă poate spune să opriți utilizarea Wainzua.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Wainzua să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Medicul vă va spune dacă afecțiunea dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să utilizați echipamente în siguranță.

Wainzua conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză de 0,8 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Wainzua

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-au spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este o injecție de 45 mg o dată pe lună.

Wainzua este utilizat sub formă de injecție sub piele (pe cale subcutanată). Această injecție poate fi făcută în zona abdomenului sau în regiunea superioară a coapsei. Dacă injecția este făcută de persoana care vă îngrijește sau de un profesionist din domeniul sănătății, Wainzua poate fi injectat și în regiunea postero-superioară a brațului. Medicamentul nu trebuie injectat în zonele de piele care prezintă vânătăi, sensibilitate, înroșire sau indurații, în zonele cu cicatrici sau leziuni. Regiunea din jurul ombilicului (buric) trebuie evitată.

Dumneavoastră, împreună cu medicul sau asistenta medicală, veți decide dacă vă faceți singur Wainzua sau dacă injectarea o va face persoana care vă îngrijește sau un profesionist din domeniul sănătății. Dumneavoastră, sau persoana care vă îngrijește, veți primi instrucțiunile necesare pentru modul corect de pregătire și utilizare pentru acest medicament. Înainte de utilizarea stiloului injector (pen) preumplut vă rugăm să citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” (care sunt prezentate separat).

Medicul dumneavoastră vă va spune pentru cât timp trebuie să utilizați Wainzua. Nu opriți tratamentul decât dacă vă spune medicul.

Dacă utilizați mai mult Wainzua decât trebuie

Dacă vă injectați o cantitate prea mare, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la camera de gardă a unui spital, chiar dacă nu aveți simptome. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului sau pen-ul.

Dacă uitați să utilizați Wainzua

Dacă uitați o doză de Wainzua, injectați doza următoare cât mai curând posibil, și continuați din acel moment să faceți injecțiile dumneavoastră o dată pe lună. Nu administrați o doză dublă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Niveluri scăzute de vitamina A, observate la testele de sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- vărsături
- înroșire (eritem), mâncărime (scărpinat) și durere la locul de injectare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresăți-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale**. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Wainzua

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta pen-ului preumplut și pe cutie după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Dacă este necesar, Wainzua poate fi păstrat în afara frigiderului la o temperatură mai mică de 30°C **până la 6 săptămâni** în ambalajul original. Aruncați medicamentul care nu a fost păstrat la frigider dacă nu a fost folosit în decurs de 6 săptămâni.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Wainzua

Substanța activă este eplontersen. Un stilou injector (pen) preumplut conține eplontersen 45 mg (sub formă de eplontersen sodic) în 0,8 ml soluție.

Celelalte componente sunt dihidrogen fosfat de sodiu dihidrat, hidrogen fosfat disodic anhidru, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile. Acidul clorhidric și hidroxidul de sodiu pot fi utilizate pentru ajustarea pH-ului (vezi „Wainzua conține sodiu” de la pct. 2).

Cum arată Wainzua și conținutul ambalajului

Wainzua este o soluție injectabilă (pentru injecție) limpede, incoloră până la galbenă.

Wainzua este disponibil într-o cutie care conține un stilou injector (pen) preumplut numai pentru o singură utilizare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Wainzua 45 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (eplontersen)

Aceste instrucțiuni de utilizare conțin informații despre modul de administrare a Wainzua 45 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Citiți aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a începe să utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut pentru prima oară și de fiecare dată când reînnoiți rețeta. Este posibil să apară informații noi. Aceste informații nu înlocuiesc discuția cu medicul dumneavoastră despre afecțiune și tratament.

Înainte să utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut, medicul trebuie să vă arate, dumneavoastră sau persoanei care are grijă de dumneavoastră, cum să îl utilizați corect. Dacă dumneavoastră sau persoana care are grijă de dumneavoastră aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul)

- Păstrați stiloul injector (pen-ul) Wainzua la frigider la temperaturi între 2°C și 8°C în ambalajul original până la utilizare. Dacă este nevoie, o cutie nedesfăcută poate fi păstrată la temperatura camerei până la 30°C până la 6 săptămâni.
- Păstrați stiloul injector (pen-ul) în cutie până la utilizare.
- Fiecare stilou injector conține o doză și poate fi folosit o singură dată.
- Doza este utilizată numai sub formă de injecție sub piele (pe cale subcutanată).

Nu utilizați stiloul dacă:

- a fost înghețat.
- a fost scăpat, deteriorat sau nu mai este intact
- este depășită perioada de valabilitate (EXP).

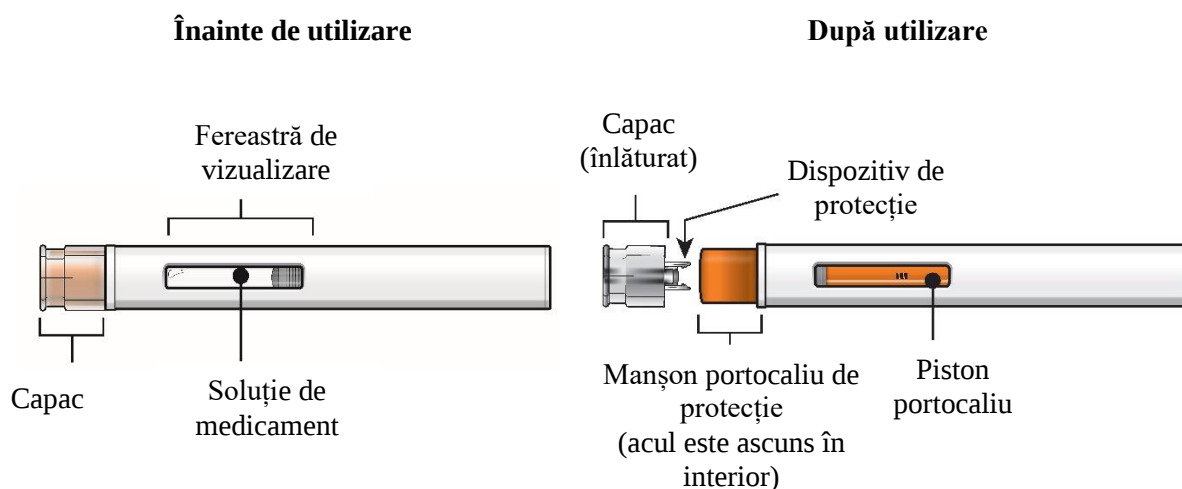
Nu utilizați niciodată stiloul injector împreună cu altă persoană.

- Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) și niciun alt medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Stiloul injector (pen-ul)

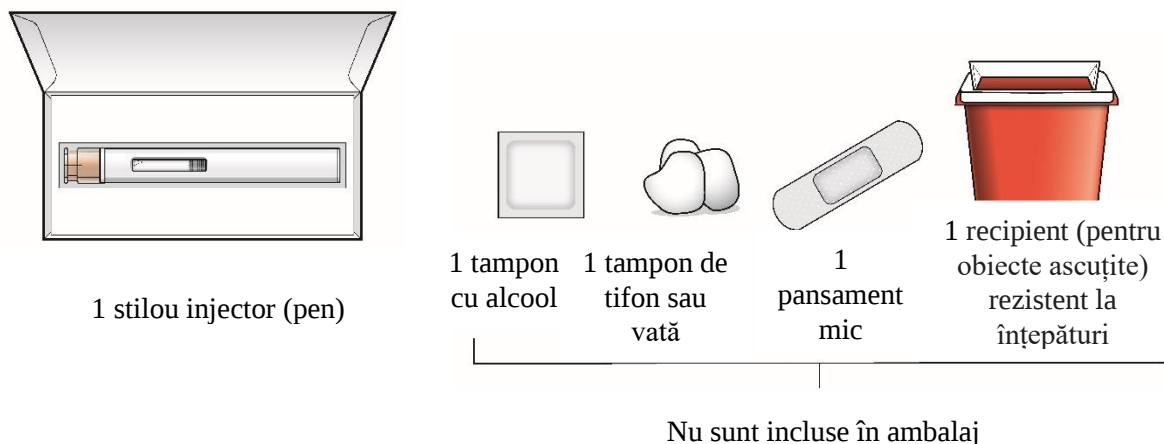
Nu scoateți capacul acului înainte de a fi gata să injectați medicamentul.

Nu atingeți manșonul portocaliu de protecție a acului.



Pregătirea pentru injectare

Pasul 1 – Pregătiți-vă materialele necesare



Pasul 2 – Scoateți medicamentul din frigider și așteptați 30 de minute

Lăsați stiloul injector (pen-ul) preumplut timp de 30 de minute la temperatura camerei între 20°C și 25°C înainte de injectare.

- **Nu** folosiți alte metode de încălzire. De exemplu, **nu** încălziți stiloul injector (pen-ul) în cuptorul cu microunde, în apă caldă sau lângă alte surse de căldură.
- Păstrați stiloul injector (pen-ul) protejat de lumină sau lumina solară directă.



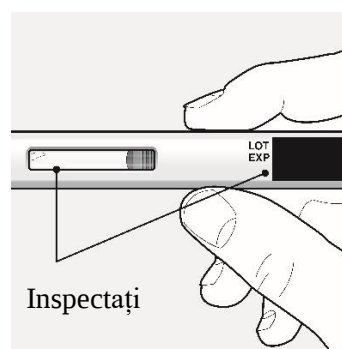
Pasul 3 – Scoateți stiloul injector (pen-ul) preumplut din cutie și verificați

Verificați ca stiloul injector (pen-ul) să nu fie deteriorat.

Verificați perioada de valabilitate (EXP).

Verificați soluția de medicament prin fereastra de vizualizare.

- Este normal să vedeți bule mici de aer în soluție.
- Soluția trebuie să fie limpede și incoloră sau ușor gălbuie.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă soluția are aspect tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule vizibile.



Injectarea cu ajutorul stiloului injector (pen-ului) preumplut

Pasul 4 – Alegeți locul de injectare

Dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește puteți administra injecția în partea anterioară a coapsei sau în zona inferioară a abdomenului.

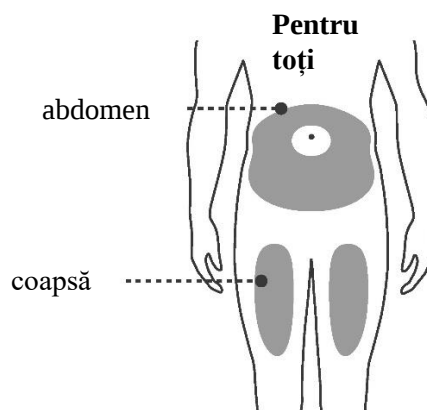
Persoana care vă îngrijește sau un profesionist din domeniul sănătății poate să vă administreze injecția în regiunea postero-superioară a brațului.

Nu încercați să vă administrați singur injecția la nivelul brațului.

Pentru fiecare injecție, alegeți un loc care să fie la cel puțin 3 cm distanță de locul anterior de injectare.

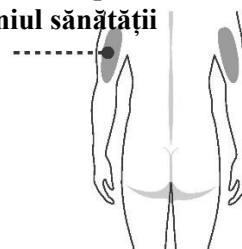
Nu injectați:

- la o distanță mai mică de 5 cm în jurul ombilicului (buric).
- dacă pielea este înroșită, caldă, sensibilă, cu vânătăi, este descuamată sau este mai dură.
- în zonele cu cicatrici, leziuni, modificări de culoare sau tatuaje.
- prin îmbrăcăminte.



Doar pentru alte persoane sau profesioniști din domeniul sănătății

regiunea postero-superioară a brațului

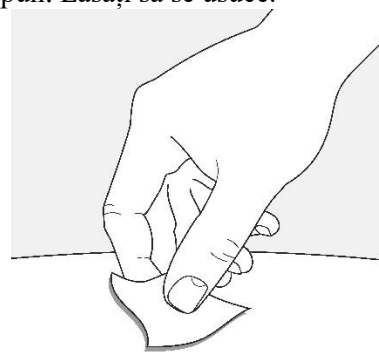


Pasul 5 – Spălați-vă pe mâini și curățați locul de injectare

Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

Curățați locul de injectare cu un tampon cu alcool sau cu apă și săpun. Lăsați să se usuce.

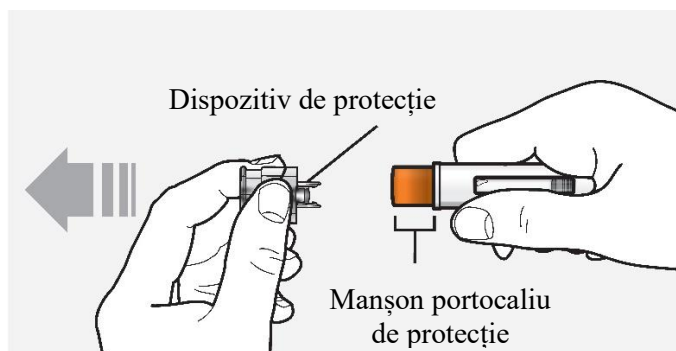
Nu atingeți zona curățată înainte de injectare.



Pasul 6 – Scoateți capacul stiloului injector (pen-ului)

Țineți stiloul injector (pen-ul) cu o mână și scoateți cu grijă capacul cu cealaltă mână. Manșonul portocaliu de protecție a acului este vizibil, iar acul este în interior.

- Aruncați capacul transparent.
- **Nu** atingeți acul și nu împingeți manșonul portocaliu cu degetul.



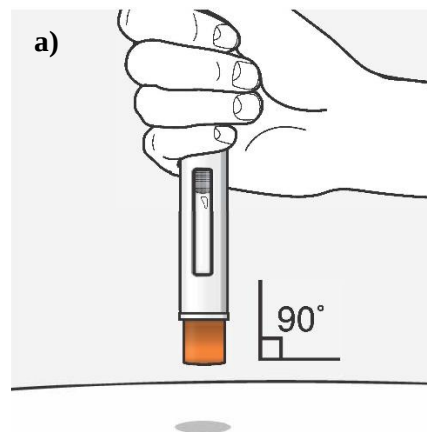
- **Nu** puneți înapoi capacul stiloului injector (pen-ului) preumplut. Acest lucru poate determina soluția de medicament să iasă mai repede sau poate deteriora stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Pasul 7 – Injectarea

Injectați folosind stiloul injector (pen-ul) preumplut, urmând pașii prezentați în figurile **a**, **b**, **c** și **d**.

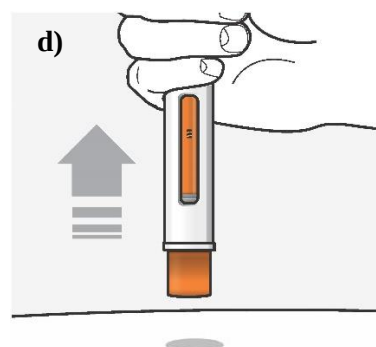
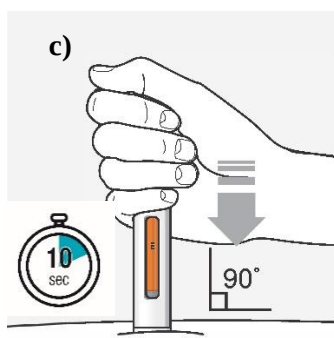
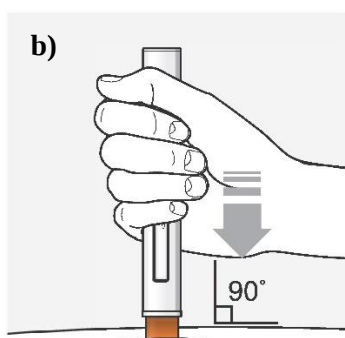
Atunci când injectați, țineți apăsat stiloul injector (pen-ul) pentru 10 secunde, până când pistonul portocaliu ocupă tot spațiul ferestrei de vizualizare. Puteți auzi un „clic” la început și un al doilea „clic” la finalul injectării. Acest lucru este normal.

Nu mișcați și **nu** schimbați poziția stiloului injector (pen-ului) preumplut după ce ați început injectarea soluției de medicament.



Poziționați stiloul injector (pen-ul) preumplut.

- Puneți manșonul protector al acului lipit de piele (la un unghi de 90 de grade).
- Asigurați-vă că puteți observa fereastra de vizualizare.



Apăsați ferm și țineți apăsat.

- Puteți să auziți imediat **primul „clic”**, ceea ce înseamnă că injectarea a început.
- Pistonul portocaliu se va deplasa în jos prin fereastră.

Țineți apăsat ferm pentru 10 secunde.

- Pistonul portocaliu va umple fereastra de vizualizare.
- Puteți să auziți **al doilea „clic”** la finalul injectării.

După ce ați finalizat injectția, ridicați stiloul de pe piele.

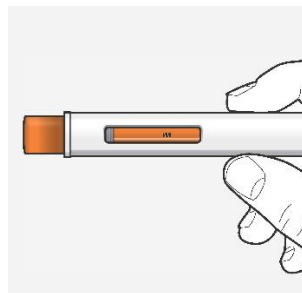
- Manșonul protector portocaliu va glisa și va acoperi acul.

Pasul 8 – Verificați fereastra de vizualizare

Verificați fereastra de vizualizare pentru a vă asigura că soluția de medicament a fost injectată complet.

Dacă pistonul portocaliu nu acoperă complet fereastra, atunci este posibil să nu fi administrat o doză completă.

Dacă acest lucru se întâmplă sau aveți alte nelămuriri, contactați medicul dumneavoastră sau profesionistul din domeniul sănătății.



Înainte de injectare

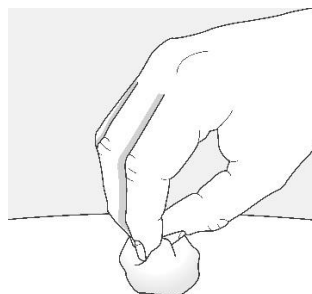


După injectare

Pasul 9 – Verificați locul de injectare

Puteți observa puțin sânge sau lichid la locul de injectare. Acest lucru este normal.

Dacă este nevoie, puneți un tampon de tifon sau vată pe zonă și un mic pansament peste.



Pasul 10 – Aruncați stiloul injector (pen-ul) folosit

Puneți imediat după utilizare stiloul injector (pen-ul) folosit într-un **recipient pentru obiecte ascuțite rezistent la înțepături**.

Nu aruncați stiloul injector (pen-ul) în coșul de gunoi menajer.



Instrucțiuni privind aruncarea recipientelor

Aruncați recipientul așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Nu reciclați recipientul în care ați aruncat dispozitivele ascuțite.