

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Wainzua 45 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 45 mg eplontersenu (vo forme sodnej soli eplontersenu) v 0,8 ml roztoku.

Každý ml obsahuje 56 mg eplontersenu (vo forme sodnej soli eplontersenu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až žltý roztok (pH približne 7,4 a osmolalita 250 až 330 mOsm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Wainzua je indikovaná na liečbu dedičnej amyloidózy sprostredkovanej transtyretnom (ATTRv) u dospelých pacientov s polyneuropatiou v 1. alebo 2. štádiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má predpísať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s dedičnou amyloidózou sprostredkovanou transtyretnom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka eplontersenu je 45 mg podávaná jedenkrát mesačne.

U pacientov liečených Wainzuou sa odporúča suplementácia vitamínom A v dávke približne 2 500 IU až maximálne 3 000 IU vitamínu A denne (pozri časť 4.4).

Liečba sa má začať čo najskôr po nástupe symptómov (pozri časť 5.1).

O pokračovaní v liečbe u tých pacientov, ktorých ochorenie progreduje do 3. štádia polyneuropatie, má rozhodnúť lekár na základe celkového zhodnotenia prínosu a rizika.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka Wainzuy, ďalšia dávka sa má podať čo najskôr. Dávkovanie sa má obnoviť v intervaloch jedenkrát mesačne od dátumu poslednej dávky; nemá sa podať dvojnásobná dávka.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] ≥ 45 až < 90 ml/min/1,73 m²) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Eplontersen sa neskúmal u pacientov s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² alebo v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 5.2) a má sa u týchto pacientov používať len vtedy, ak predpokladaný klinický prínos preváži potenciálne riziko.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Eplontersen sa neskúmal u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene a má sa u týchto pacientov používať len vtedy, ak predpokladaný klinický prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2).

Pacienti podstupujúci transplantáciu pečene

Bezpečnosť a účinnosť Wainzuy sa nehodnotili u pacientov podstupujúcich transplantáciu pečene. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Wainzuy u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Wainzua je určená na subkutánne použitie. Wainzua je naplnené pero určené len na jednorazové použitie.

Prvú injekciu má pacient alebo opatrovateľ podať pod vedením adekvátne kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka. Pacienti a/alebo opatrovatelia majú byť zaškolení v subkutánnom podávaní Wainzuy.

Naplnené pero sa má vybrať z chladničky najmenej 30 minút pred použitím a pred podaním injekcie sa má nechať dosiahnuť izbovú teplotu. Iné metódy zohrievania sa nemajú používať.

Pred použitím roztok vizuálne skontrolujte. Roztok má byť bezfarebný až žltý. Nepoužívajte, ak pred podaním spozorujete zákal, častice alebo zmenu farby.

Ak si Wainzua podávate sami, má sa aplikovať do oblasti brucha alebo hornej časti stehna. Ak injekciu podáva opatrovateľ, môže sa použiť aj zadná časť ramena.

Wainzua sa nemá aplikovať do kože, ktorá je pomliaždená, citlivá, červená alebo tvrdá, do jaziev alebo poškodenej kože, treba sa vyhnúť oblasti okolo pupka.

Podrobné pokyny na podávanie s použitím naplneného pera sú uvedené v časti „Pokyny na použitie“.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deficit vitamínu A

Na základe mechanizmu účinku sa predpokladá, že Wainzua znižuje sérový vitamín A (retinol) pod normálne hladiny (pozri časť 5.1). Pred začatím liečby Wainzuou sa majú upraviť sérové hladiny vitamínu A pod dolnou hranicou normy a vyšetriť akékoľvek očné symptómy alebo prejavy súvisiace s nedostatkom vitamínu A.

Pacienti liečení Wainzuou majú užívať perorálnu suplementáciu približne (a maximálne) 2 500 IU (ženy) až 3 000 IU (muži) vitamínu A denne, aby sa znížilo potenciálne riziko očných symptómov v dôsledku nedostatku vitamínu A. Ak sa u pacientov objavia očné symptómy zodpovedajúce nedostatku vitamínu A, vrátane zhoršeného nočného videnia alebo nočnej slepoty, pretrvávajúceho suchého oka, zápalu oka, zápalu alebo ulcerácie rohovky, zhrubnutia rohovky alebo perforácie rohovky, odporúča sa poslať pacienta na oftalmologické vyšetrenie.

Počas prvých 60 dní tehotenstva môžu byť príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A spojené so zvýšeným rizikom malformácií plodu. Pred začatím liečby sa má preto vylúčiť gravidita a ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). Ak žena plánuje otehotnieť, Wainzua a suplementácia vitamínu A sa má prerušiť a hladiny vitamínu A v sére sa majú monitorovať a majú sa upraviť na normálnu hodnotu pred pokusom o počatie.

V prípade neplánovaného tehotenstva sa má Wainzua vysadiť. V dôsledku dlhého polčasu eplontersenu (pozri časť 5.2) sa po ukončení liečby môže dokonca vyvinúť deficit vitamínu A. Nie je možné odporučiť, či pokračovať alebo prerušiť suplementáciu vitamínom A počas prvého trimestra neplánovaného tehotenstva. Ak suplementácia vitamínom A pokračuje, denná dávka nemá prekročiť 3 000 IU denne z dôvodu chýbajúcich údajov podporujúcich užívanie vyšších dávok. Ak sa hladiny vitamínu A v sére nevrátili na normálnu hodnotu, v druhom a treťom trimestri sa má obnoviť suplementácia vitamínom A v dávke 2 500 IU až 3 000 IU denne kvôli zvýšenému riziku nedostatku vitamínu A v treťom trimestri.

Nie je známe, či suplementácia vitamínom A v tehotenstve bude dostatočná na zabránenie nedostatku vitamínu A, ak tehotná žena bude pokračovať v užívaní Wainzuy. Zvýšenie suplementácie vitamínom A na viac ako 3 000 IU denne počas tehotenstva však pravdepodobne neupraví hladiny retinolu v sére v dôsledku mechanizmu účinku eplontersenu a môže byť škodlivé pre matku a plod.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,8 ml dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že eplontersen nie je substrátom ani inhibítorom transportérov, neinteraguje s liekmi s vysokou väzbou na plazmatické proteíny a nie je inhibítorom ani induktorom enzýmov CYP.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Wainzua zníži plazmatické hladiny vitamínu A, ktoré sú rozhodujúce pre normálny vývoj plodu. Nie je známe, či suplementácia vitamínom A bude dostatočná na zníženie rizika pre plod (pozri časť 4.4).

Z tohto dôvodu sa má pred začatím liečby Wainzuou vylúčiť gravidita a ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu.

Ak žena plánuje otehotnieť, Wainzua a suplementácia vitamínom A sa má prerušiť a hladiny vitamínu A v sére sa majú monitorovať a pred pokusom o počatie sa majú upraviť na normálnu hodnotu (pozri časť 4.4). Hladiny vitamínu A v sére môžu zostať znížené aj viac ako 15 týždňov po poslednej dávke liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití eplontersenu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné, pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Vzhľadom na potenciálne teratogénne riziko vyplývajúce z nevyvážených hladín vitamínu A sa Wainzua nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. V prípade gravidity sa má starostlivo sledovať plod a hladina vitamínu A, najmä počas prvého trimestra (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa eplontersen alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Wainzuou, sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne informácie o účinkoch eplontersenu na ľudskú fertilitu. V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na mužskú alebo ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eplontersen nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami počas liečby eplontersenom boli zníženie vitamínu A (97 % pacientov) a vracanie (9 % pacientov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje o bezpečnosti odrážajú expozíciu Wainzue u 144 pacientov s polyneuropatiou spôsobenou ATTRv (ATTRv-PN) randomizovaných na eplontersen a ktorí dostali aspoň jednu dávku eplontersenu. 130 pacientov dokončilo liečbu eplontersenom do 85. týždňa. Priemerná dĺžka liečby bola 541 dní (rozsah: 57 až 582 dní).

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov (TOS) MedDRA. V rámci každej TOS sú preferované názvy uvedené v poradí klesajúcej frekvencie a potom v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené pre Wainzuu

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	erytém v mieste injekcie	časté
	bolesť v mieste injekcie	časté
	pruritus v mieste injekcie	časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená hladina vitamínu A	veľmi časté*

* Na základe laboratórnych výsledkov vitamínu A pod dolnou hranicou normy počas štúdie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je žiadna špecifická liečba predávkovania eplontersenom. V prípade predávkovania je potrebné podať podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX21

Mechanizmus účinku

Eplontersen je N-acetylgalaktozamínom (GalNAc) konjugovaný 2'-O-2-metoxyetyl-modifikovaný chimérický gapmer antimediatorový oligonukleotid (antisense oligonucleotide, ASO) so zmiešanou kôstrou fosforotioátových a fosfát-diesterových internukleotidových väzieb. Konjugát GalNAc umožňuje ciele dodávanie ASO do hepatocytov. Selektívna väzba eplontersenu na transtretínovú (TTR) mediátorovú RNA (mRNA) v hepatocytoch spôsobuje degradáciu mutantnej aj „wild type“ (normálnej) TTR mRNA. To bráni syntéze TTR proteínu v pečeni, čo vedie k významnému zníženiu hladín mutovaného a „wild type“ TTR proteínu vylučovaného pečeňou do obehu.

Farmakodynamické účinky

V klinickej štúdii u pacientov s ATTRv-PN, ktorí dostávali eplontersen, sa pozoroval pokles koncentrácií TTR v sére pri prvom hodnotení (5. týždeň), pričom koncentrácie TTR naďalej klesali do 35. týždňa. Trvalé znižovanie koncentrácie TTR sa pozorovalo počas celého trvania liečby (85 týždňov). Priemer (SD) percentuálneho zníženia TTR v sére oproti východiskovej hodnote bol 82,1 % (11,7) v 35. týždni, 83,0 % (10,4) v 65. týždni a 81,8 % (13,4) v 85. týždni pri liečbe eplontersenom. Podobné zníženie koncentrácií TTR v sére oproti východiskovej hodnote sa pozorovalo bez ohľadu na pohlavie, rasu, vek, oblasť, telesnú hmotnosť, stav kardiomyopatie, predchádzajúcu liečbu, stav mutácie Val30Met, štádium ochorenia a klinickú diagnózu familiárnej amyloidnej kardiomyopatie na začiatku liečby.

TTR je transportný proteín pre proteín 4 viažuci retinol, ktorý je hlavným transportérom vitamínu A (retinolu). Preto sa predpokladá, že zníženie plazmatického TTR povedie k zníženiu plazmatických hladín retinolu pod dolnú hranicu normy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť eplontersenu sa hodnotila v randomizovanom, multicentrickom, otvorenom skúšaní (NEURO-TTRransform), ktoré zahŕňalo celkovo 168 dospelých pacientov s ATTRv-PN. Pacienti boli randomizovaní v pomere 6:1, aby dostávali subkutánnu injekciu eplontersenu 45 mg každé 4 týždne (N=144) alebo 284 mg inotersenu týždenne (N=24) (referenčná skupina). Zo 144 pacientov randomizovaných na eplontersen 140 (97,2 %) pacientov absolvovalo liečbu do 35. týždňa, 135 (93,8 %) do 65. týždňa.

Externá placebová kontrola pozostávala zo skupiny pacientov s placebom z inotersenovej pívotnej štúdie (NEURO-TTR): randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické klinické skúšanie u dospelých pacientov s ATTRv-PN. Táto skupina dostávala subkutánne injekcie placeba jedenkrát týždenne. Obidve štúdie používali rovnaké kritériá vhodnosti.

Charakteristiky skupín s eplontersenom a externým placebom boli vo všeobecnosti podobné a potenciálne nerovnováhy v kľúčových základných charakteristikách (stav mutácie Val30Met, štádium ochorenia a predchádzajúca liečba) boli zohľadnené vo vopred špecifikovanej štatistickej analýze.

Zo 144 pacientov randomizovaných na eplontersen bol stredný vek pacienta na začiatku liečby 51,5 roka (rozsah 24 až 82), 30,6 % bolo vo veku ≥ 65 rokov a 69,4 % pacientov boli muži. Zastúpených bolo dvadsať (20) rôznych variantov 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 %) a iné (24,3 %, vrátane Ala97Ser (15 %)). Na začiatku malo 79,9 % pacientov ochorenie v 1. štádiu (neporušená chôdza; mierna senzorická, motorická a autonómna neuropatia dolných končatín), 20,1 % malo ochorenie v 2. štádiu (potrebná asistencia pri chôdzi; stredne ťažké postihnutie dolných končatín, horných končatín a trupu) a ochorenie v 3. štádiu nemal žiadny pacient. 69,4 % pacientov bolo predtým liečených tafamidisom alebo diflunisalom.

V analýze v 66. týždni zahŕňali koprímárne koncové ukazovatele percentuálnu zmenu koncentrácie TTR v sére v 65. týždni oproti východiskovej koncentrácii, zmenu v skóre mNIS+7 oproti východiskovej hodnote a zmenu v celkovom skóre Norfolk QoL-DN v 66. týždni oproti východiskovej hodnote, pričom eplontersen sa porovnával s placebom.

mNIS+7 je objektívne hodnotenie neuropatie a zahŕňa zložené skóre NIS a modifikované +7 skóre. Vo verzii mNIS+7 použitej v skúšaní NIS objektívne meria deficit funkcie kraniálnych nervov, sily svalov, reflexov a vnemov a modifikované +7 skóre hodnotí odozvu srdcovej frekvencie na hlboké dýchanie, kvantitatívny senzorický test (dotyk - tlak a teplo - bolesť) a elektrofyziológiu periférnych nervov. Validovaná verzia mNIS+7 skóre použitá v skúšaní mala rozsah 22,3 až 346,3 bodov, pričom vyššie skóre predstavovalo väčšiu závažnosť ochorenia.

Norfolkská škála QoL-DN je hodnotenie hlásené pacientom, ktoré hodnotí subjektívne skúsenosti s neuropatiou v nasledujúcich doménach: fyzické fungovanie/neuropatia veľkých vlákien, aktivity každodenného života, symptómy, neuropatia malých vlákien a autonómna neuropatia. Verzia Norfolkskej škály QoL-DN, ktorá bola použitá v skúšaní, mala rozsah -4 až 136 bodov, pričom vyššie skóre predstavovalo väčšie poškodenie.

Ďalšie sekundárne koncové ukazovatele boli formálne testované hierarchicky v analýze v 66. týždni a zahŕňali zmenu oproti východiskovej hodnote v symptómoch neuropatie a skóre zmeny, v súhrnnom skóre fyzickej zložky krátko prieskumu zdravia s 36 položkami (verzia 2), v skóre postihnutia polyneuropatie a v nutričnom stave (modifikovaný index telesnej hmotnosti).

Liečba eplontersenom v štúdiu NEURO-TTRransform preukázala štatisticky významné zlepšenia vo všetkých koncových ukazovateľoch v 35. aj v 66. týždni (pozri tabuľku 2) v porovnaní s externou placebovou skupinou (všetky $p < 0,0001$).

Tabuľka 2: Súhrn výsledkov klinickej účinnosti zo štúdie NEURO-TTTransform

Analýza/ Koncový ukazovateľ	Priemer (SD)		LSM zmena/Percentuálna zmena od východiskovej hodnoty, (odhad SE) [95 % IS]		Eplontersen-placebo* Rozdiel v LSM [95 % IS]	p-hodnota
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Súbor analýzy bezpečnosti	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
Sérový TTR, g/l ¹						
Východisková hodnota	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
35. týždeň			-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
65. týždeň	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
Zložené skóre mNIS+7 ¹						
Východisková hodnota	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
35. týždeň			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
66. týždeň	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
Norfolkské celkové skóre QOL-DN ¹						
Východisková hodnota	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
35. týždeň			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
66. týždeň	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
Kompletný súbor analýzy	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Skóre symptómov neuropatie a zmeny, 66. týždeň ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Skóre fyzickej zložky krátko prieskumu zdravia s 36 položkami, 65. týždeň ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Modifikovaný index telesnej hmotnosti, 65. týždeň ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Externá placebová skupina z iného randomizovaného kontrolovaného skúšania (NEURO-TTR).

¹ Na základe ANCOVA s prístupom viacnásobnej imputácie založenom na referenčných údajoch pre chýbajúce údaje, upravených váhami skóre sklonu s pevnými kategorickými účinkami na liečbu, čas, interakciu liečba podľa času, štádium ochorenia, mutáciu Val30M, predchádzajúcu liečbu, pevné kovariáty pre východiskovú hodnotu a interakciu východiskovej hodnoty podľa času. V prístupe založenom na referencii sa chýbajúce údaje v skupine s placebom a chýbajúce údaje v skupine liečenej eplontersenom počas liečby pripočítajú v rámci liečebného ramena, ktoré chýba náhodne. Pre pacienta v skupine liečenej eplontersenom, ktorý prerušil liečbu, sa chýbajúce údaje pripočítali na základe skupiny s placebom.

² Na základe MMRM upraveného podľa váhy skóre s pevnými kategorickými účinkami na liečbu, čas, interakciu liečba podľa času, štádium ochorenia, mutáciu Val30M, predchádzajúcu liečbu, fixné kovariáty pre východiskovú hodnotu a interakciu východiskový stav podľa času.

ANCOVA = analýza kovariancie; IS = interval spoľahlivosti; LSM = priemer najmenších štvorcov; MMRM = model zmiešaných účinkov s opakovanými meraniami; mNIS+7 = modifikované skóre poškodenia pri neuropatii +7; N = počet osôb v skupine; Norfolkské QoL-DN = *Norfolk quality of life* – dotazník diabetickej neuropatie; SD = štandardná odchýlka; SE = štandardná chyba; TTR = transtyretrín.

Sekundárny koncový ukazovateľ zmeny oproti východiskovej hodnote v PND skóre v 65. týždni bol štatisticky významný v prospech eplontersenu ($p=0,02$). Viac pacientov v skupine s eplontersenom zaznamenalo zlepšenie PND skóre oproti východiskovej hodnote ako v externej skupine s placebom (5,7 % oproti 3,4 %) a menej pacientov v skupine s eplontersenom zaznamenalo zhoršenie oproti východiskovej hodnote ako v externej skupine s placebom (12,8 % oproti 22,0 %).

U pacientov užívajúcich eplontersen sa zaznamenali podobné zlepšenia v porovnaní s placebom v znížení sérovej koncentrácie TTR, zloženého skóre mNIS+7 a celkového Norfolkského skóre QoL-DN vo všetkých podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, rasu, región, stav mutácie Val30Met, stav kardiomyopatie, klinickú diagnostiku familiárnej amyloidnej kardiomyopatie na začiatku a v štádiu ochorenia.

Zníženie koncentrácie TTR a pozorovaný účinok v zloženom skóre mNIS+7 sa udržalo až do konca liečby eplontersenom v 85. týždni a priemerné celkové Norfolkské skóre QoL-DN zostalo stabilné.

Imunogenicitá

V klinickej štúdiu u pacientov s ATTRv-PN sa po 84-týždňovom období liečby (medián trvania liečby 561 dní (80 týždňov), rozsah: 57 až 582 dní) u 58 pacientov (40,3 %) vyvinula protilátková odpoveď na liečivo vyvolaná liečbou (treatment-emergent anti-drug antibodies, ADA). ADA na eplontersen mala tendenciu byť perzistentná s neskorým nástupom (medián nástupu 223 dní) a nízkym titrom (medián maximálneho titra 200). U pacientov s pozitívnym testom na protilátky proti eplontersenu sa nezistil žiadny klinicky významný vplyv na účinnosť, bezpečnosť, farmakokinetiku alebo farmakodynamiku eplontersenu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s eplontersenom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe transtyretrínovej amyloidózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti Wainzuy sa hodnotili meraním plazmatických koncentrácií eplontersenu po subkutánnom podaní jednorazovej dávky a viacnásobných dávok (raz za 4 týždne) zdravým jedincom a viacnásobných dávok (raz za 4 týždne) u pacientov s ATTRv-PN.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa eplontersen rýchlo absorbuje do systémového obehu, pričom na základe populačných odhadov maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje približne po 2 hodinách. Po podaní 45 mg raz za 4 týždne pacientom s ATTRv-PN boli populačné odhady maximálnych koncentrácií ($C_{\max}$) 0,218 $\mu\text{g/ml}$, minimálnych koncentrácií (C_{trough}) 0,0002 $\mu\text{g/ml}$ a plochy pod krivkou (AUC_t) 1,95 $\mu\text{g h/ml}$ v rovnovážnom stave. Po opakovanom podávaní (raz za 4 týždne) sa v plazme nepozorovala žiadna kumulácia $C_{\max}$ a AUC eplontersenu. Kumulácia sa pozorovala pre C_{trough} a rovnovážny stav sa dosiahol približne po 17 týždňoch.

Distribúcia

Eplontersen sa v značnej miere viaže na plazmatické proteíny (> 98 %) u ľudí. Populačný odhad zdanlivého centrálneho distribučného objemu je 12,9 l a zdanlivého periférneho distribučného objemu je 11 100 l. Predpokladá sa, že eplontersen sa po subkutánnom podaní distribuuje primárne do pečene a kôry obličiek.

Biotransformácia

Eplontersen je metabolizovaný hlavne v pečeni endo- a exonukleázami na krátke oligonukleotidové fragmenty rôznych veľkostí. U ľudí sa nezistili žiadne hlavné cirkulujúce metabolity. Oligonukleotidové terapeutiká, vrátane eplontersenu, nie sú metabolizované enzýmami CYP.

Eliminácia

Eplontersen sa primárne eliminuje metabolizmom, po ktorom nasleduje renálna exkrécia krátkych oligonukleotidových metabolitov. Priemerná frakcia nezmeneného ASO eliminovaného močom bola menej ako 1 % podanej dávky v priebehu 24 hodín. Terminálny eliminačný polčas je približne 3 týždne na základe populačných odhadov.

Linearita/nelinearita

U zdravých dobrovoľníkov $C_{\max}$ a AUC eplontersenu po jednorazových subkutánných dávkach v rozmedzí od 45 do 120 mg (t.j. 1 až 2,7-násobok odporúčanej dávky) vykazovali mierne väčšie zvýšenie ako je úmerné dávke.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe farmakokinetiky populácie telesná hmotnosť, pohlavie, rasa a stav mutácie Val30Met pravdepodobne nemajú žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu eplontersenu. Definitívne hodnotenia boli v niektorých prípadoch obmedzené, pretože kovariáty boli obmedzené celkovo nízkymi číslami.

Starší pacienti

Medzi dospelými pacientami a staršími pacientami (vo veku ≥ 65 rokov) sa nepozoroval žiadny celkový rozdiel vo farmakokinetike.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie, ktoré skúmali vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku eplontersenu. Populačná farmakokinetická a farmakodynamická analýza nepreukázala žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike alebo farmakodynamike eplontersenu pri miernej a stredne ťažkej poruche funkcie obličiek ($eGFR \geq 45$ až < 90 ml/min). Eplontersen sa neskúmal u pacientov s $eGFR < 45$ ml/min ani u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie, ktoré skúmali vplyv poruchy funkcie pečene na eplontersen. Populačná farmakokinetická a farmakodynamická analýza nepreukázala žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike alebo farmakodynamike eplontersenu pri miernej poruche funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq 1 \times ULN$ a AST $> 1 \times ULN$ alebo celkový bilirubín $> 1,0$ až $1,5 \times ULN$ a akákoľvek AST). Eplontersen sa neskúmal u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $> 1,5$ až $3 \times ULN$ a akákoľvek AST) alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 až $10 \times ULN$ a akákoľvek AST) alebo u pacientov s predchádzajúcou transplantáciou pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Opakované podávanie eplontersenu v dávke 24 mg/kg/týždeň počas 13 týždňov alebo 25 mg/kg/mesiac počas 9 mesiacov u opíc znížilo TTR proteín v plazme o 69 % a o 52 % (v uvedenom poradí). Neexistovali žiadne toxikologicky relevantné nálezy súvisiace s touto farmakologickou inhibíciou expresie TTR.

Väčšina nálezov pozorovaných po opakovanom subkutánnom podávaní po dobu až 6 mesiacov u myší a 9 mesiacov u opíc nebola nežiaduca a súvisela s absorpciou a kumuláciou eplontersenu rôznymi typmi buniek vo viacerých orgánoch všetkých testovaných živočíšnych druhov vrátane monocytov/makrofágov, proximálneho tubulárneho epitelu obličiek, Kupfferových buniek pečene a infiltrátov histiocytových buniek v lymfatických uzlinách a v miestach injekcie.

U jednej opice v 13-týždňovej štúdii toxicity sa pri najvyššej testovanej dávke (24 mg/kg/týždeň) pozoroval výrazne znížený počet krvných doštičiek spojený so spontánnym krvácaním prejavujúcim sa ako hematóm a petechie. Podobné zistenia sa nepozorovali pri NOAEL 6 mg/kg/týždeň u opíc, čo zodpovedá viac ako 70-násobku ľudskej AUC pri odporúčanej terapeutickej dávke eplontersenu.

Genotoxicita/karcinogenita

Eplontersen nevykazoval genotoxický potenciál *in vitro* a *in vivo* a nebol karcinogénny u ras.H2 transgénnych myší.

Reprodukčná toxicita

Eplontersen nemal žiadne účinky na fertilitu alebo embryofetálny vývoj u myší až do 38-násobku (na základe ekvivalentnej dávky u ľudí) odporúčanej mesačnej dávky 45 mg u ľudí. Eplontersen nie je farmakologicky aktívny u myší. V dôsledku toho bolo možné v tejto štúdii zachytiť iba účinky súvisiace s chémiou eplontersenu. Nebol však zaznamenaný žiadny vplyv na fertilitu alebo embryofetálny vývoj u myšieho špecifického analógu eplontersenu u myší, ktorý bol spojený s > 90 % inhibíciou expresie TTR mRNA.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
hydrogenfosforečnan disodný, bezvodý
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Wainzua sa môže uchovávať v pôvodnej škatuľke mimo chladničky maximálne 6 týždňov pri teplote do 30 °C. Ak sa nepoužije v priebehu 6 týždňov, je potrebné ju zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,8 ml sterilného injekčného roztoku v injekčnej striekačke zo skla typu I na jedno použitie s injekčnou ihlou z nehrdzavejúcej ocele (27G, 12,7 mm), pevný kryt ihly a silikonizovaná zátka z chlórbutylového elastoméru v naplnenom pere.

Balenie obsahujúce 1 naplnené pero na jedno použitie.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1875/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NAPLNENÉHO PERA

1. NÁZOV LIEKU

Wainzua 45 mg injekčný roztok v naplnenom pere
eplontersen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno naplnené pero obsahuje 45 mg eplontersenu (vo forme sodnej soli eplontersenu) v 0,8 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, bezvodý hydrogenfosforečnan disodný, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Tu otvoriť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1875/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

wainzua 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENÉHO PERA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Wainzua 45 mg
injekcia
eplontersen
Subkutánne podanie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,8 ml

6. INÉ

AstraZeneca

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Wainzua 45 mg injekčný roztok v naplnenom pere eplontersen

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Wainzua a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Wainzuu
3. Ako používať Wainzuu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Wainzuu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Wainzua a na čo sa používa

Liečivo Wainzuy, eplontersen, je typ lieku nazývaný antimediatorový oligonukleotid.

Wainzua sa používa na liečbu dospelých pacientov s poškodením nervov v celom tele (polyneuropatia) spôsobeným dedičnou transtyreťínovou amyloidózou (ATTRv).

U pacientov s ATTRv je bielkovina transtyreťín (TTR) chybná a ľahko sa láme. To spôsobuje, že sa zhlukuje a vytvára takzvané amyloidné usadeniny, ktoré sa môžu hromadiť okolo nervov alebo v nervoch a na iných miestach v tele a bránia im v normálnej funkcii.

Wainzua účinkuje tak, že znižuje množstvo bielkoviny TTR produkovanej v pečeni. Výsledkom je, že v krvi je menej TTR bielkoviny na tvorbu amyloidných usadenín, čo môže pomôcť zmierniť príznaky ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Wainzuu

Nepoužívajte Wainzuu

- ak ste alergický na eplontersen alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Počas liečby Wainzuou budete musieť užívať vitamín A. Tento liek znižuje množstvo vitamínu A vo vašej krvi. Váš lekár vám pred liečbou skontroluje hladinu vitamínu A.

- Váš lekár vás požiada, aby ste počas liečby **denne užívali perorálny doplnok vitamínu A.**

Príznaky nízkej hladiny vitamínu A môžu zahŕňať zhoršené videnie najmä v noci, suché oči, zahmlené alebo zakalené videnie alebo zápal oka (sčervenanie, bolesť, nadmerné slzenie alebo iný výtok alebo pocit, že máte niečo v oku).

- **Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak spozorujete problémy so zrakom** alebo akékoľvek iné problémy s očami počas používania Wainzuy. Ak je to potrebné, váš lekár vás pošle na vyšetrenie k očnému lekárovi.

Pred začatím liečby Wainzuou **máte potvrdiť, že nie ste tehotná**. Príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A môžu poškodiť vývoj vášho nenarodeného dieťaťa. Ženy v plodnom veku majú počas liečby Wainzuou **používať účinnú antikoncepciu** (pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“ nižšie v tejto písomnej informácii).

- Hladiny vitamínu A môžu zostať nízke aj dlhšie ako 15 týždňov po poslednej dávke Wainzuy.
- **Povedzte svojmu lekárovi, ak plánujete otehotnieť**. váš lekár vám povie, aby ste prestali užívať Wainzuu a doplnky vitamínu A. váš lekár tiež zabezpečí, aby sa hladiny vitamínu A vrátili do normálu predtým, ako sa pokúsíte otehotnieť.
- **Povedzte svojmu lekárovi, ak počas liečby neplánovane otehotníte**. váš lekár vám povie, aby ste prestali užívať Wainzuu. Počas prvých 3 mesiacov tehotenstva vám lekár môže povedať, aby ste prestali užívať doplnky vitamínu A. Počas posledných 6 mesiacov tehotenstva vám váš lekár môže povedať, aby ste znovu začali užívať doplnky vitamínu A, ak sa hladiny vitamínu A ešte nevrátili do normálu z dôvodu zvýšeného rizika nedostatku vitamínu A počas posledných 3 mesiacov tehotenstva.

Deti a dospievajúci

Wainzua sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku sa v tejto skupine pacientov nestanovila.

Iné lieky a Wainzua

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ženy v reprodukčnom veku

Wainzua zníži hladinu vitamínu A vo vašej krvi a vitamín A je dôležitý pre normálny vývoj vášho nenarodeného dieťaťa (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“ vyššie v tejto písomnej informácii).

- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, počas liečby Wainzuou **máte používať účinnú antikoncepciu**.
- Porozprávajte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou o vhodných metódach antikoncepcie.
- Pred začatím liečby Wainzuou máte potvrdiť, že nie ste tehotná.
- **Povedzte svojmu lekárovi**, ak plánujete otehotnieť alebo ak otehotníte počas liečby. váš lekár vám odporučí prestať užívať Wainzuu.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, nemáte používať Wainzuu.

Dojčenie

Nie je známe, či liečivo Wainzuy môže prechádzať do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Pred začatím liečby povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali užívať Wainzuu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Wainzua ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Váš lekár vám povie, či vám váš stav umožňuje bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Wainzua obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t.j. je v podstate „bez sodíka“.

3. Ako používať Wainzuu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna injekcia 45 mg jedenkrát mesačne.

Wainzua sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánne použitie). Injekciu je možné podať do oblasti brucha alebo hornej časti stehna. Ak ju podáva opatrovateľ alebo zdravotnícky pracovník, Wainzua sa môže podávať aj do zadnej časti ramena. Liek si nesmiete podávať do kože, ktorá je pomliaždená, citlivá, červená alebo tvrdá, ani do jaziev alebo poškodenej kože. Je potrebné vyhnúť sa oblasti okolo pupka.

Vy a váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnete, či si Wainzuu budete podávať sami alebo vám ju bude podávať váš opatrovateľ alebo zdravotnícky pracovník. Vy alebo váš opatrovateľ absolvujete školenie o správnom spôsobe prípravy a podávania tohto lieku. Pred použitím naplneného pera si pozorne prečítajte „Návod na použitie“ (priložený v samostatnej brožúre).

Váš lekár vám povie, ako dlho musíte dostávať liečbu Wainzuou. Neprerušujte liečbu, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak použijete viac Wainzuy, ako máte

Ak si podáte príliš veľkú dávku, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc alebo choďte na pohotovosť do nemocnice. Urobte tak, aj keď nemáte žiadne príznaky. Vezmite si škatuľku z lieku alebo pero so sebou.

Ak zabudnete použiť Wainzuu

Ak vynecháte dávku Wainzuy, podajte si ďalšiu dávku čo najskôr a potom pokračujte v injekciách jedenkrát mesačne. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nízke hladiny vitamínu A pozorované v krvných testoch

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vracanie
- sčervenanie (erytém), svrbenie (pruritus) a bolesť v mieste vpichu injekcie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto

písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Wainzuu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku naplneného pera a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Ak je to potrebné, Wainzua sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 30 °C v pôvodnej škatulke **maximálne 6 týždňov**. Ak sa nepoužije v priebehu 6 týždňov, liek skladovaný mimo chladničky zlikvidujte.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Wainzua obsahuje

Liečivo je eplontersen. Každé naplnené pero obsahuje 45 mg eplontersenu (vo forme sodnej soli eplontersenu) v 0,8 ml roztoku.

Ďalšie zložky sú dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, bezvodý hydrogenfosforečnan disodný, chlorid sodný a voda na injekcie. Kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný sa môžu použiť na úpravu pH (pozri „Wainzua obsahuje sodík“ v časti 2).

Ako vyzerá Wainzua a obsah balenia

Wainzua je injekčný roztok (injekcia), ktorý je číry, bezfarebný až žltý.

Wainzua je dostupná v balení obsahujúcom 1 naplnené pero na jedno použitie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

POKYNY NA POUŽITIE

Wainzua 45 mg injekčný roztok v naplnenom pere (eplontersen)

Tieto Pokyny na použitie obsahujú informácie o tom, ako podať Wainzuu 45 mg injekčný roztok v naplnenom pere.

Prečítajte si tieto Pokyny na použitie predtým, ako začnete používať naplnené pero a vždy, keď dostanete nové pero. Môžu obsahovať nové informácie. Tieto informácie nenahrádzajú rozhovor so zdravotníckym pracovníkom o vašom zdravotnom stave a o vašej liečbe.

Zdravotnícky pracovník ukáže vám alebo vášmu ošetrovateľovi ako správne používať naplnené pero. Ak máte vy alebo váš ošetrovateľ akékoľvek otázky, obráťte sa na zdravotníckeho pracovníka.

Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred použitím pera

- Uchovávajte Wainzuu v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C v pôvodnej škatuľke, pokiaľ nie ste pripravený ju použiť. V prípade potreby sa neotvorená škatuľka môže uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C maximálne 6 týždňov.
- Pero uchovávajte v škatuľke, kým nie je pripravené na použitie.
- Každé pero obsahuje 1 dávku a môže sa použiť len raz.
- Dávka sa podáva len ako injekcia pod kožu (subkutánne).

Nepoužívajte pero:

- ak sa uchovávalo v mrazničke.
- ak vám spadlo, je poškodené alebo sa zdá, že sa s ním manipulovalo.
- ak už uplynul dátum expirácie (EXP).

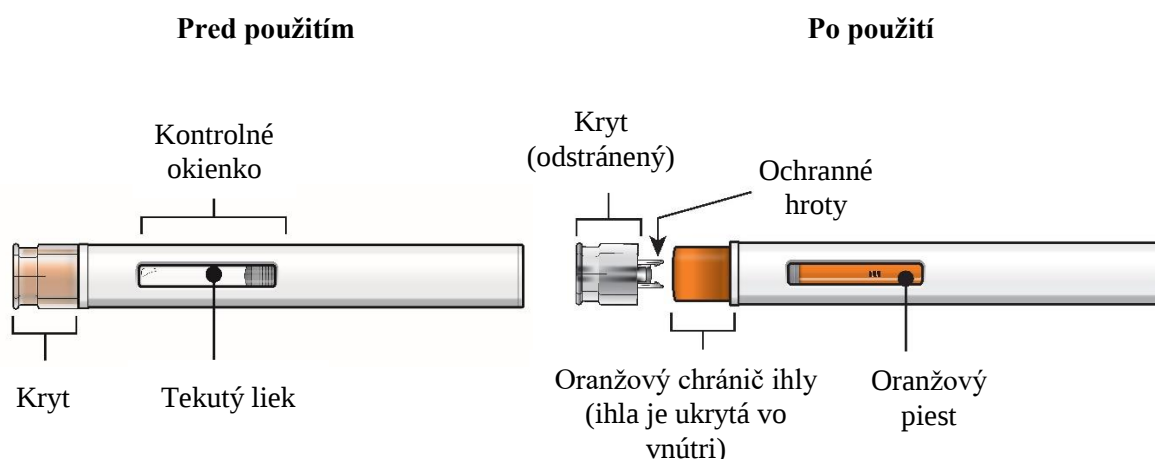
Nezdieľajte pero s inými osobami.

- Pero a všetky lieky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Vaše naplnené pero

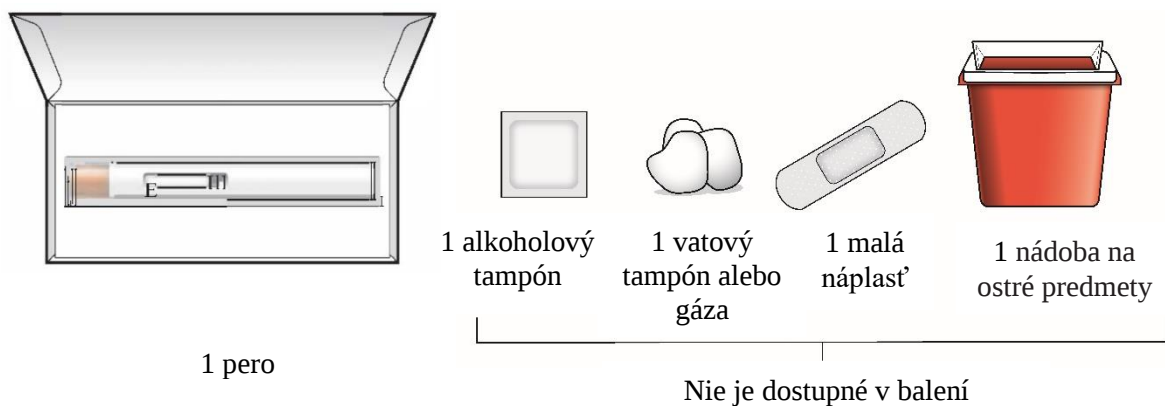
Neodstraňujte kryt skôr ako bezprostredne pred podaním injekcie.

Nedotýkajte sa oranžového chrániča ihly.



Príprava na injekčné podanie

Krok 1 – Pripravte si materiál na podanie injekcie



Krok 2 – Vyberte pero z chladničky a počkajte 30 minút

Pred podaním injekcie nechajte naplnené pero v škatuli počas 30 minút pri izbovej teplote 20 °C až 25 °C.

- **Nezohrievajte** naplnené pero iným spôsobom. Napríklad **nezohrievajte** ho v mikrovlnnej rúre, v horúcej vode ani v blízkosti iných zdrojov tepla.
- Chráňte ho pred svetlom alebo priamym slnečným žiarením.

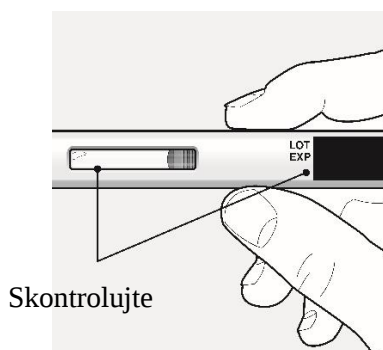


Krok 3 – Vyberte naplnené pero zo škatule a skontrolujte ho

Skontrolujte, či nie je naplnené pero poškodené. Skontrolujte dátum expirácie (EXP).

Cez kontrolné okienko skontrolujte roztok.

- V roztoku môžete vidieť malé vzduchové bubliny. Je to normálne.
- Roztok má byť číry a bezfarebný až svetložltý.
- **Nepoužívajte**, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice.



Injekčné podanie naplneného pera

Krok 4 – Vyberte si miesto vpichu

Vy alebo váš ošetrovateľ môžete podať injekciu do prednej časti stehna alebo spodnej časti brucha.

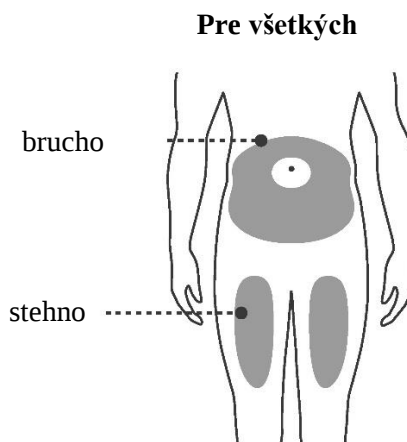
Ošetrovateľ alebo zdravotnícky pracovník vám môže podať injekciu aj do nadlaktia.

Nepokúšajte sa podať si injekciu do nadlaktia sami.

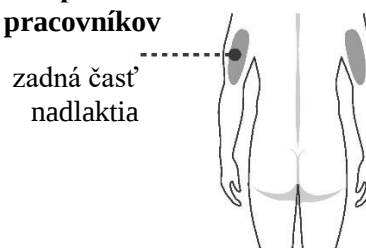
Pre každú injekciu si vyberte odlišné miesto podania, ktoré je vzdialené aspoň 3 cm od miesta podania poslednej injekcie.

Injekciu nepodávajte:

- do oblasti 5 cm okolo pupka,
- tam, kde je koža červená, teplá, citlivá s podliatinou, zjazvená alebo tvrdá,
- do jaziev, poranenej kože, kože, ktorá má inú farbu alebo na ktorej máte tetovanie,
- cez oblečenie.



Len pre ošetrovateľov a zdravotníckych pracovníkov

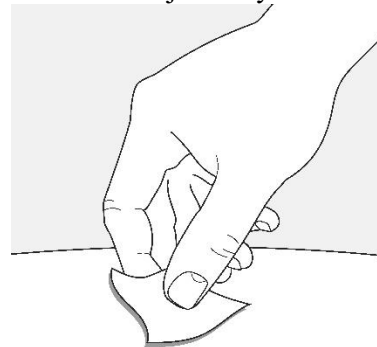


Krok 5 – Umyte si ruky a vyčistite miesto vpichu

Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.

Vyčistite miesto vpichu alkoholovým tampónom alebo mydlom a vodou. Nechajte ho vyschnúť.

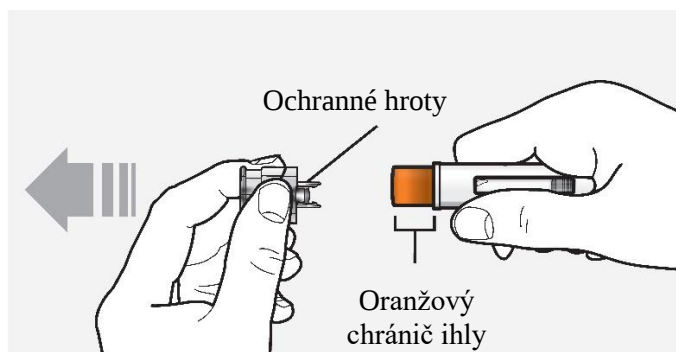
Nedotýkajte sa vyčistenej oblasti pred podaním injekcie.



Krok 6 – Odstráňte kryt

Jednou rukou držte naplnené pero za telo a druhou rukou potiahnutím opatrne odstráňte kryt. Teraz je vidno oranžový chránič ihly a pod ním je ukrytá ihla.

- Priehľadný kryt vyhod'te.
- Ihly sa **nedotýkajte** ani netlačte prstom na oranžový chránič ihly.



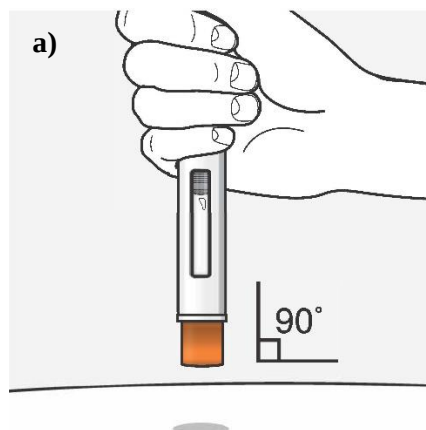
- **Nenasadzujte** kryt späť na naplnené pero. Mohlo by dôjsť k predčasnému vytečeniu lieku alebo k poškodeniu pera.

Krok 7 – Podajte injekciu

Podajte injekciu pomocou naplneného pera podľa nasledujúcich krokov na obrázkoch **a**, **b**, **c** a **d**.

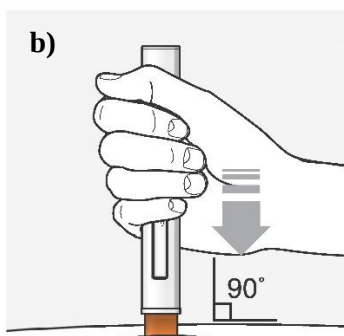
Počas aplikácie pero zatlačte a držte silno stlačené počas 10 sekúnd, kým oranžový piest vyplní kontrolné okienko. Na začiatku aplikácie budete počuť prvé kliknutie a na konci aplikácie druhé kliknutie. Je to normálne.

Po začatí injekcie naplneným perom **nehýbte ani nemeňte jeho polohu**.



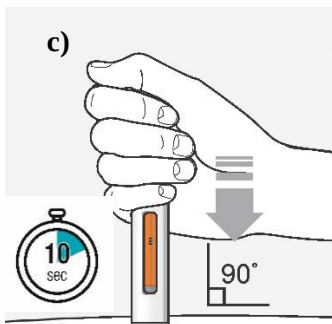
Poloha naplneného pera

- Umiestnite oranžový chránič ihly kolmo na kožu (pod uhlom 90°).
- Uistite sa, že vidíte kontrolné okienko.



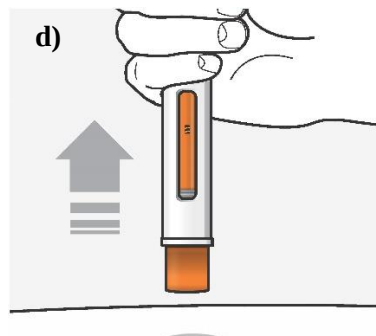
Silno zatlačte a držte.

- Hneď budete počuť **prvé kliknutie**, ktoré vám oznámi, že sa začalo podanie injekcie.
- Oranžový piest sa bude posúvať nadol v kontrolnom okienku.



Pero držte silno stlačené počas asi 10 sekúnd.

- Oranžový piest vyplní kontrolné okienko.
- Na konci aplikácie budete počuť **druhé kliknutie**.



Po skončení aplikácie vytiahnite naplnené pero priamo nahor.

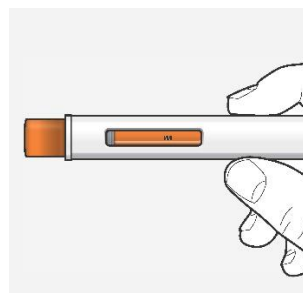
- Oranžový chránič ihly sa vysunie nadol a zakryje ihlu.

Krok 8 – Skontrolujte kontrolné okienko

Skontrolujte kontrolné okienko, aby ste sa uistili, že ste aplikovali všetok liek.

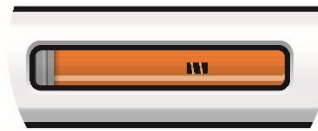
Ak oranžový piest nevyplní kontrolné okienko, možno ste nedostali celú dávku.

Ak k tomu dôjde alebo ak máte akékoľvek pochybnosti, kontaktujte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.





Pred injekciou

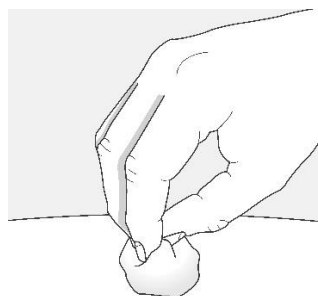


Po injekcii

Krok 9 – Skontrolujte miesto vpichu

Na mieste vpichu môže byť malé množstvo krvi alebo roztoku. Je to normálne.

V prípade potreby pritlačte na pokožku vatový tampón alebo gázu a prelepte malou náplastou.



Krok 10 – Zlikvidujte použité naplnené pero

Ihneď po použití vyhodte použité naplnené pero do **nádoby na ostré predmety**.

Naplnené pero **nevyhadzujte** do domového odpadu.



Pokyny na likvidáciu

Naplnenú nádobu zlikvidujte podľa pokynov lekára alebo lekárnika.

Nádobu na použité ostré predmety **nerecyklujte**.