

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Wainzua 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg eplontersena (v obliki natrijevega eplontersenata) v 0,8 ml raztopine.

En mililiter vsebuje 56 mg eplontersena (v obliki natrijevega eplontersenata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do rumena raztopina (pH približno 7,4 in osmolalnost od 250 do 330 mOsm/kg).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Wainzua je indicirano za zdravljenje dedne transtiretinske amiloidoze (ATTRv) pri odraslih bolnikih s polinevropatijo stopnje 1 ali 2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora predpisati in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z dedno transtiretinsko amiloidozo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek eplontersena je 45 mg enkrat na mesec.

Priporočljivo je, da bolniki, zdravljeni z zdravilom Wainzua, prejemajo dodatek vitamina A v odmerku približno, vendar ne več kot 2500 do 3000 i.e. na dan (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je treba uvesti čim prej po pojavu simptomov (glejte poglavje 5.1).

Pri tistih bolnikih, pri katerih bolezen napreduje v polinevropatijo stopnje 3, mora biti odločitev o nadaljevanju zdravljenja sprejeta po presoji zdravnika na podlagi skupne ocene koristi in tveganja.

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka zdravila Wainzua je treba naslednji odmerek uporabiti čim prej. Nato je treba zdravilo uporabljati v mesečnih presledkih od datuma zadnjega odmerka; ne sme se uporabiti dvojnega odmerka.

Posebne populacije

Starejše osebe

Starejšim bolnikom (starim ≥ 65 let) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (ocenjena glomerulna filtracija [oGF] ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m²) odmerka ni treba prilagoditi. Eplontersen ni raziskan pri bolnikih z oGF < 45 ml/min/1,73 m² ali s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 5.2). Zato se ga sme pri teh bolnikih uporabiti le, če pričakovana klinična korist odtehta možno tveganje.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Eplontersen ni raziskan pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter. Zato se ga sme pri teh bolnikih uporabiti le, če pričakovana klinična korist odtehta možno tveganje (glejte poglavje 5.2).

Bolniki s presaditvijo jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Wainzua pri bolnikih po presaditvi jeter nista bili ocenjeni. Podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Wainzua pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Wainzua je namenjeno za subkutano uporabo. Zdravilo Wainzua je napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo.

Prvo injiciranje mora bolnik ali skrbnik opraviti pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravstvenega delavca. Bolniki in/ali skrbniki morajo biti usposobljeni za subkutano injiciranje zdravila Wainzua.

Napolnjeni injekcijski peresnik je treba vzeti iz hladilnika vsaj 30 minut pred uporabo in ga pustiti, da pred injiciranjem doseže sobno temperaturo. Drugih načinov segrevanja se ne sme uporabiti.

Pred uporabo raztopino vizualno preglejte. Raztopina mora biti brezbarvna do rumena. Če pred uporabo opazite, da je raztopina motna, vsebuje delce ali je spremenjene barve, zdravila ne uporabite.

Če si bolnik zdravilo Wainzua injicira sam, ga mora injicirati v predel trebuha ali zgornjega dela stegna. Če zdravilo injicira skrbnik, lahko uporabi tudi zadnjo stran nadlakti.

Zdravila Wainzua se ne sme injicirati v podpluto, občutljivo, pordelo ali zatrdelo kožo, prav tako ne v predele, kjer je koža zabrazgotinjena ali poškodovana. Izogibati se je treba predelu okrog popka.

Obširna navodila za injiciranje z napolnjenim injekcijskim peresnikom so navedena v poglavju "Navodila za uporabo".

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pomanjkanje vitamina A

Glede na mehanizem delovanja zdravila Wainzua je pričakovano, da zdravilo zniža koncentracijo vitamina A (retinola) v serumu pod normalno raven (glejte poglavje 5.1). Če je koncentracija vitamina A v serumu pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, jo je treba korigirati, morebitne očesne simptome in znake pomanjkanja vitamina A pa ovrednotiti pred uvedbo zdravila Wainzua.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Wainzua, morajo peroralno jemati približno, vendar ne več kot 2500 i.e. (ženske) do 3000 i.e. (moški) vitamina A na dan, za zmanjšanje možnega tveganja za očesne simptome zaradi pomanjkanja vitamina A. Če se pojavijo očesni simptomi, ki bi lahko pomenili pomanjkanje vitamina A (na primer poslabšanje nočnega vida ali nočna slepota, stalno suhe oči, vnetje oči, vnetje ali razjeda roženice, zadebelitev roženice ali perforacija roženice) je bolnika priporočljivo napotiti na pregled k oftalmologu.

V prvih 60 dneh nosečnosti je tako previsoka kot prenizka koncentracija vitamina A lahko povezana z večjim tveganjem za malformacije ploda. Zato je treba pred uvedbo zdravljenja izključiti nosečnost, ženske v rodni dobi pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Če ženska namerava zanositi, je treba uporabo zdravila Wainzua in dodajanje vitamina A prekiniti in kontrolirati koncentracijo vitamina A v serumu ter pred poskusom spočetja normalizirati koncentracijo vitamina A.

V primeru nenačrtovane nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Wainzua prekiniti. Zaradi dolgega razpolovnega časa eplontersena (glejte poglavje 5.2) se lahko pomanjkanje vitamina A pojavi tudi po prenehanju zdravljenja. Nobenih priporočil ni mogoče dati o tem, ali naj se dodajanje vitamina A v prvem trimesečju nenačrtovane nosečnosti nadaljuje ali preneha. Če se dodajanje vitamina A nadaljuje, dnevni odmerek ne sme preseči 3000 i.e. na dan, ker ni podatkov, ki bi podpirali uporabo večjih odmerkov. Če se koncentracija vitamina A v serumu še ni normalizirala, je treba v drugem in tretjem trimesečju dodajanje vitamina A nadaljevati v odmerku od 2500 do 3000 i.e., kajti tveganje za pomanjkanje vitamina A je v tretjem trimesečju večje.

Ni znano, ali dodajanje vitamina A v nosečnosti zadošča za preprečevanje njegovega pomanjkanja, če nosečnica še naprej prejema zdravilo Wainzua. Vendar povečanje dodajanja vitamina A na več kot 3000 i.e. na dan med nosečnostjo zaradi mehanizma delovanja eplontersena verjetno ne popravi koncentracije retinola v serumu, lahko pa je škodljivo za mater in plod.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek 0,8 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Študije *in vitro* kažejo, da eplontersen ni substrat ali zaviralec prenašalcev, nima medsebojnih delovanj z zdravili, ki so v veliki meri vezana na beljakovine v plazmi, ter ni zaviralec ali induktor encimov CYP.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Wainzua bo znižalo koncentracijo vitamina A v plazmi, vitamin A pa je nujen za normalen razvoj ploda. Ni znano, ali dodajanje vitamina A zadošča za zmanjšanje tveganja za plod (glejte poglavje 4.4). Zato je treba pred uvedbo zdravila Wainzua izključiti nosečnost, ženske v rodni dobi pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če ženska namerava zanositi, je treba uporabo zdravila Wainzua in dodajanje vitamina A prekiniti, koncentracijo vitamina A v serumu pa kontrolirati in se mora vrniti na normalno raven, preden ženska poskuša zanositi (glejte poglavje 4.4). Koncentracija vitamina A v serumu lahko ostane znižana še več kot 15 tednov po zadnjem odmerku zdravila.

Nosečnost

Podatkov o uporabi eplontersena pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnega teratogenega tveganja zaradi neuravnotežene koncentracije vitamina A se zdravilo Wainzua ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. V primeru nosečnosti je treba natančno nadzorovati plod in stanje vitamina A, zlasti v prvem trimesečju (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se eplontersen ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega dojenčka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Wainzua, pri čemer je treba pretehtati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

O učinkih eplontersena na plodnost pri človeku ni podatkov. V študijah na živalih niso ugotovili vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Eplontersen nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejša neželena učinka med zdravljenjem z eplontersenom sta bila znižanje vitamina A (97 % bolnikov) in bruhanje (9 % bolnikov).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki o varnosti temeljijo na izpostavljenosti zdravilu Wainzua pri 144 bolnikih s polinevropatijo zaradi ATTRv (ATTRv-PN), ki so bili randomizirani na eplontersen in so prejeli vsaj en odmerek eplontersena. 130 bolnikov je zaključilo zdravljenje z eplontersenom do 85. tedna. Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 541 dni (razpon: od 57 do 582 dni).

Neželeni učinki zdravila so razvrščeni po organskih sistemih (SOC) MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so prednostni izrazi razvrščeni po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) ter neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Wainzua

Organski sistem	Neželen učinek	Pogostnost
Bolezni prebavil	bruhanje	pogosti

Organski sistem	Neželen učinek	Pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	eritem na mestu injiciranja	pogosti
	bolečina na mestu injiciranja	pogosti
	srbenje na mestu injiciranja	pogosti
Preiskave	znižanje vitamina A	zelo pogosti*

* Na podlagi laboratorijskih izvidov vitamina A pod spodnjo mejo normalnih vrednosti med študijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje eplontersena ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zagotoviti podporno zdravstveno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje. Oznaka ATC: N07XX21.

Mehanizem delovanja

Eplontersen je N-acetilgalaktozamin (GalNAc), konjugiran z 2'-O-2-metoksietil modificiranim himernim gapmerskim protismiselnim oligonukleotidom (ASO - antisense oligonucleotide) z mešanim ogrođjem fosforotioatnih in fosfatnih diesterskih internukleotidnih vezi. Konjugat GalNAc omogoča usmerjen vnos ASO v jetrne celice. Selektivna vezava eplontersena na transtiretinsko (TTR) informacijsko RNA (mRNA) v jetrnih celicah povzroči razgradnjo tako mutantnega kot divjega (normalnega) tipa TTR mRNA. To prepreči sintezo beljakovine TTR v jetrih, kar povzroči bistveno znižanje ravni mutantnega in divjega tipa beljakovine TTR, ki jo jetra izločajo v obtok.

Farmakodinamični učinki

V klinični študiji pri bolnikih z ATTRv-PN, ki so prejeli eplontersen, so znižanje koncentracije TTR v serumu opazili že pri prvi oceni (5. teden), koncentracija TTR pa se je zmanjševala do 35. tedna. Trajno znižanje koncentracije TTR so opazili med celotnim zdravljenjem (85 tednov). Med zdravljenjem z eplontersenom je bilo povprečje (standardni odklon) odstotnega zmanjšanja TTR v serumu od izhodišča 82,1 % (11,7) 35. teden, 83,0 % (10,4) 65. teden in 81,8 % (13,4) 85. teden. Podobno znižanje koncentracije TTR v serumu glede na izhodišče so opazili ne glede na spol, raso, starost, regijo, telesno maso, stanje kardiomiopatije, predhodno zdravljenje, stanje mutacije Val30Met, stadij bolezni in izhodiščno klinično diagnozo družinske amiloidne kardiomiopatije.

TTR je beljakovinski prenašalec retinol-vezoče beljakovine 4, ki je glavni prenašalec vitamina A (retinola). Zato je pričakovati, da znižanje TTR v plazmi zniža koncentracijo retinola v plazmi pod spodnjo mejo normalnih vrednosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost eplontersena so ocenili v randomiziranem, multicentričnem, odprtem preskušanju (NEURO-TTRransform), v katerega je bilo skupno vključenih 168 odraslih bolnikov z ATTRv-PN. Bolnike so v razmerju 6:1 randomizirali na prejemanje subkutanih injekcij 45 mg eplontersena na 4 tedne (N = 144) ali 284 mg inotersena na teden (N = 24) kot referenčno skupino. Od 144 bolnikov, randomiziranih na eplontersen, je 140 (97,2 %) bolnikov dokončalo zdravljenje do 35. tedna, 135 (93,8 %) pa jih je dokončalo zdravljenje do 65. tedna.

Zunanja kontrola s placebom je bila kohorta bolnikov, ki so prejeli placebo v ključni študiji inotersena (NEURO-TTR): randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem multicentričnem kliničnem preskušanju pri odraslih bolnikih z ATTRv-PN. Ta kohorta je prejela subkutane injekcije placeba enkrat na teden. V obeh študijah so uporabili enaka merila primernosti bolnikov.

Značilnosti skupine z eplontersenom in zunanje skupine s placebom so bile na splošno podobne, možna neravnovesja v ključnih izhodiščnih značilnostih (stanje mutacije Val30Met, stadij bolezni in predhodno zdravljenje) pa so bili upoštevani v vnaprej določeni statistični analizi.

Med 144 bolniki, randomiziranimi na eplontersen, je bila izhodiščna mediana starost 51,5 leta (razpon: od 24 do 82), 30,6 % je bilo starih ≥ 65 let in 69,4 % je bilo moških. Zastopanih je bilo dvajset (20) različnih variant 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 %) ter drugo (24,3 %, vključno z Ala97Ser (15 %)). Izhodiščno je imelo 79,9 % bolnikov 1. stadij bolezni (neovirano gibanje, blaga senzorična, motorična in avtonomna nevropatija spodnjih udov) in 20,1 % bolnikov 2. stadij (potrebna pomoč pri gibanju, zmerna prizadetost spodnjih in zgornjih udov ter trupa), medtem ko bolnikov s 3. stadijem ni bilo. 69,4 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih s tafamidisom ali diflunisalom.

Ob analizi 66. tedna so sestavljeni opazovani dogodki vključevali odstotno spremembo koncentracije TTR v serumu od izhodišča do 65. tedna, spremembo ocene mNIS+7 in celotne ocene Norfolk QoL-DN od izhodišča do 66. tedna, vse v primerjavi med eplontersenom in placebom.

Ocena mNIS+7 je objektivna ocena nevropatije in obsega sestavljeni oceni NIS in Modified +7. V različici mNIS+7, uporabljeni v preskušanju, NIS objektivno meri primanjkljaje v delovanju kranialnih živcev, mišični moči, refleksih in zaznavah, Modified +7 pa ocenjuje odziv srčne frekvence na globoko dihanje, kvantitativno senzorično testiranje (dotik-pritisk in vročina-bolečina) in elektrofiziologijo perifernih živcev. Validirana različica ocene mNIS+7, uporabljena v preskušanju, je imela razpon od -22,3 do 346,3 točke, pri čemer višje ocene pomenijo hujšo bolezen.

Lestvica Norfolk QoL-DN je ocena po navedbi bolnikov, ki ocenjuje subjektivno doživljanje nevropatije na naslednjih področjih: telesno delovanje/nevropatija velikih vlaken, dejavnosti vsakdanjega življenja, simptomi, nevropatija malih vlaken in avtonomna nevropatija. Različica Norfolk QoL-DN, uporabljena v preskušanju, je imela razpon od -4 do 136 točk, pri čemer višje ocene pomenijo večjo okvaro.

Druge sekundarne opazovane dogodke so formalno hierarhično testirali v analizi 66. teden. Obsegali so spremembo od izhodišča: simptomov nevropatije in spremembo ocene, telesne komponente skupne ocene kratkega zdravstvenega vprašalnika s 36 postavkami (verzija 2), ocene prizadetosti zaradi polinevropatije ter prehranskega stanja (prilagojeni indeks telesne mase).

Zdravljenje z eplontersenom v študiji NEURO-TTRransform je pokazalo statistično značilna izboljšanja vseh opazovanih dogodkov tako 35. kot 66. teden (glejte preglednico 2) v primerjavi z zunanjo skupino s placebom (vse vrednosti $p < 0,0001$).

Preglednica 2: Povzetek rezultatov klinične učinkovitosti v študiji NEURO-TTTransform

Analiza/opazovani dogodek	Povprečje (std. odklon)		pmNK sprememba/odstotek spremembe od izhodišča (ocena std. napake) [95 % IZ]		Razlika eplontersen-placebo* – pmNK [95 % IZ]	Vrednost p
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Nabor varnostnih analiz	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>TTR v serumu, g/l¹</i>						
Izhodišče	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
35. teden			-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. teden	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>Sestavljena ocena mNIS+7¹</i>						
Izhodišče	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
35. teden			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. teden	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>Celotna ocena Norfolk QOL-DN¹</i>						
Izhodišče	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
35. teden			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. teden	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
Celotni nabor za analizo	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Sprememba simptomov in ocene nevropatije, 66. teden ²			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Ocena telesne komponente kratkega zdravstvenega vprašalnika s 36 postavkami, 65. teden ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Sprememba modificiranega indeksa telesne mase, 65. teden ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Zunanja skupina s placebom iz drugega randomiziranega kontroliranega preskušanja (NEURO-TTR).

¹ Na podlagi ANCOVA z referenčnim pristopom večkratne imputacije za manjkajoče podatke, prilagojeno z utežitvijo na podlagi ocene nagnjenosti s fiksnimi kategoričnimi učinki za zdravljenje, čas, interakcijo časa in zdravljenja, stadij bolezni, mutacijo Val30M, predhodno zdravljenje, fiksnima sopspremenljivkama za izhodiščno vrednost ter interakcijo izhodišča in časa. Z referenčnim pristopom imputacije so manjkajoči podatki v skupini, ki je prejela placebo in manjkajoči podatki v skupini zdravljeni z eplontersenom, med zdravljenjem pripisani

skupini z manjkajočimi podatki znotraj skupine zdravljenja ob naključni predpostavki. Za bolnika v skupini zdravljeni z eplontersenom, ki je prekinil zdravljenje, so bili manjkajoči podatki pripisani na podlagi placebo skupine.

² Na podlagi MMRM, prilagojeno z utežitvijo na podlagi ocene nagnjenosti s fiksnimi kategoričnimi učinki za zdravljenje, čas, interakcijo časa in zdravljenja, stadij bolezni, mutacijo Val30M, predhodno zdravljenje, fiksnima sopspremenljivkama za izhodiščno vrednost ter interakcijo izhodišča in časa.

ANCOVA = analiza kovariance, IZ = interval zaupanja, pmNK = povprečje po metodi najmanjših kvadratov, MMRM = model mešanih učinkov s ponovljenimi meritvami, mNIS+7 = modificirana ocena nevropatske okvare (*modified neuropathy impairment score* +7), N = število udeležencev v skupini, Norfolk QoL-DN = norfolški vprašalnik o kakovosti življenja – diabetična nevropatija (*Norfolk quality of life – diabetic neuropathy questionnaire*), std. odklon = standardni odklon, std. napaka = standardna napaka, TTR = transtiretin.

Sekundarni opazovani dogodek spremembe ocene PND od izhodišča do 65. tedna je bil statistično značilen v prid eplontersena ($p = 0,02$). Izboljšanje ocene PND v primerjavi z izhodiščem je doseglo več bolnikov v skupini z eplontersenom kot v zunanji skupini s placebom (5,7 % v primerjavi s 3,4 %), poslabšanje v primerjavi z izhodiščem pa manj bolnikov v skupini z eplontersenom kot v zunanji skupini s placebom (12,8 % v primerjavi z 22,0 %).

Prejemniki eplontersena so dosegli podobno izboljšanje v primerjavi s prejemniki placeba, kar zadeva znižanje koncentracije TTR v serumu, sestavljeno oceno mNIS+7 in celotno oceno Norfolk QoL-DN po vseh podskupinah, vključno s starostjo, spolom, raso, regijo, stanjem mutacije Val30Met, stanjem kardiomiopatije, izhodiščno klinično diagnozo družinske amiloidne kardiomiopatije in stadijem bolezni.

Do konca zdravljenja z eplontersenom 85. teden sta se znižanje koncentracije TTR in opaženi učinek na sestavljeno oceno mNIS+7 ohranila, povprečna celotna ocena Norfolk QoL-DN pa je ostala stabilna.

Imunogenost

V klinični študiji pri bolnikih z ATTRv-PN so se po 84-tedenskem obdobju zdravljenja (mediano trajanje zdravljenja 561 dni (80 tednov), razpon: od 57 do 582 dni) pri 58 bolnikih (40,3 %) pojavila med zdravljenjem nastala protitelesa proti zdravilu (ADA - anti drug antibodies). ADA proti eplontersenu so bila ponavadi obstojna s poznim začetkom (mediana začetka 223 dni) in nizkim titrom (mediana najvišjega titra 200). Pri bolnikih, ki so imeli pozitiven izvid protiteles proti eplontersenu, ni bilo klinično pomembnega vpliva na učinkovitost, varnost, farmakokinetiko ali farmakodinamiko eplontersena.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z eplontersenom za vse podskupine pediatrične populacije pri transtiretinski amiloidozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila Wainzua so ocenili z merjenjem koncentracije eplontersena v plazmi po subkutani uporabi enkratnih in večkratnih odmerkov (enkrat na 4 tedne) pri zdravih preiskovancih ter večkratnih odmerkov (enkrat na 4 tedne) pri bolnikih z ATTRv-PN.

Absorpcija

Po subkutani uporabi se eplontersen hitro absorbira v sistemski obtok in na podlagi populacijskih ocen doseže največjo koncentracijo v plazmi v približno 2 urah. Po uporabi 45 mg enkrat na 4 tedne pri bolnikih z ATTRv-PN so bile populacijske ocene največje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max}) 0,218 µg/ml, najnižje koncentracije (C_{trough}) 0,0002 µg/ml in površine pod krivuljo ($AUC_τ$) 1,95 µg h/ml. Po večkratni uporabi (enkrat na 4 tedne) niso opazili kopičenja C_{max} in AUC

eplontersena v plazmi. Opažali so kopičenje v C_{through} , stanje dinamičnega ravnovesja pa je bilo doseženo po približno 17 tednih.

Porazdelitev

Eplontersen je pri človeku v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (> 98 %). Populacijska ocena navideznega centralnega volumna porazdelitve je 12,9 l, navideznega perifernega volumna porazdelitve pa 11 100 l. Pričakovati je, da se eplontersen po subkutani uporabi porazdeli predvsem v jetrih in ledvični skorji.

Biotransformacija

Endo- in eksonukleaze presnovijo eplontersen v kratke oligonukleotidne fragmente različnih velikosti, predvsem v jetrih. Pri človeku v obtoku ni bilo pomembnih presnovkov. Oligonukleotidni terapevtiki, vključno z eplontersenom, se ne presnavljajo z encimi CYP.

Izločanje

Eplontersen se izloča predvsem s presnovo, sledi ledvično izločanje kratkih oligonukleotidnih presnovkov. Povprečni delež v urinu izločenega nespremenjenega ASO je bil manj kot 1 % uporabljenega odmerka v 24 urah. Terminalni eliminacijski razpolovni čas je na podlagi populacijskih ocen približno 3 tedne.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} in AUC eplontersena sta se pri zdravih prostovoljcih po enkratnih subkutanih odmerkih od 45 do 120 mg (tj. 1 do 2,7-kratnik priporočenega odmerka) povečali nekoliko bolj kot sorazmerno odmerku.

Posebne populacije

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize ni verjetno, da bi telesna masa, spol, rasa in stanje mutacije Val30Met klinično pomembno vplivali na izpostavljenost eplontersenu. Dokončne ocene so bile v nekaterih primerih omejene, ker je bilo število sospremenljivk omejeno zaradi na splošno majhnega števila.

Starejša populacija

V celoti niso ugotovili razlik v farmakokinetiki med odraslimi in starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).

Okvara ledvic

Formalnih kliničnih študij za ugotavljanje učinka okvare ledvic na farmakokinetiko eplontersena niso izvedli. Populacijska farmakokinetična in farmakodinamična analiza ni pokazala klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki ali farmakodinamiki eplontersena na podlagi blage in zmerne okvare ledvic ($\text{oGF} \geq 45$ do < 90 ml/min). Eplontersen ni raziskan pri bolnikih z $\text{oGF} < 45$ ml/min ali pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic.

Okvara jeter

Formalnih kliničnih študij za ugotavljanje učinka okvare jeter na eplontersen niso izvedli. Populacijska farmakokinetična in farmakodinamična analiza ni pokazala klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki ali farmakodinamiki eplontersena na podlagi blage okvare jeter (celokupni bilirubin ≤ 1 -kratna ZNM in AST > 1 -kratna ZNM ali celokupni bilirubin $> 1,0$ - do $1,5$ -kratna ZNM in kakršna koli AST). Eplontersen ni raziskan pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (celokupni bilirubin $> 1,5$ - do 3 -kratna ZNM in kakršna koli AST) ali hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3 - do 10 -kratna ZNM in kakršna koli AST) ali pri bolnikih s presajenimi jetri.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

Pri opicah je ponavljajoča se uporaba eplontersena v odmerku 24 mg/kg/teden 13 tednov znižala beljakovino TTR v plazmi za 69 %, v odmerku 25 mg/kg/mesec 9 mesecev pa za 52 %. S tem farmakološkim zavrtjem izražanja TTR niso bili povezani toksikološko pomembni izsledki.

Večina izsledkov po ponavljajoči se subkutani uporabi do 6 mesecev pri miših in 9 mesecev pri opicah, ni bila neugodnih ter so bili povezani s sprejemom in kopičenjem eplontersena v različnih vrstah celic v več organih vseh testiranih živalskih vrst, vključno z monociti/makrofagi, epitelijem proksimalnih tubulov ledvic in Kupfferjevimi celicami v jetih, ter histiocitnimi infiltrati v bezgavkah in na mestih injiciranja.

Pri eni sami opici so v 13-tedenski študiji toksičnosti pri največjem testiranem odmerku (24 mg/kg/teden) opazili zelo zmanjšano število trombocitov, povezano s spontano krvavitvijo, ki se je kazala s hematomi in petehijami. Podobnih izsledkov pri opicah ni bilo pri NOAEL 6 mg/kg/teden, kar ustreza več kot 70-kratniku AUC pri človeku med uporabo priporočenega terapevtskega odmerka eplontersena.

Genotoksičnost/kancerogenost

Eplontersen ni pokazal genotoksičnega potenciala niti *in vitro* niti *in vivo* in ni bil karcinogen pri transgenih miših ras H2.

Reprodukcijska toksičnost

Eplontersen pri miših ni vplival na plodnost ali embrio-fetalni razvoj do 38-kratnika (na podlagi ekvivalentnega odmerka za človeka) priporočenega mesečnega odmerka za človeka 45 mg. Eplontersen pri miših ni farmakološko aktiven. Zato so lahko v tej študiji zajeli le učinke, povezane s kemijo eplontersena. Vendar pa pri miših niso ugotovili nobenega vpliva na plodnost ali embrio-fetalni razvoj ob uporabi za miši specifičnega analoga eplontersena, ki je bila povezana z > 90-odstotnim zavrtjem izražanja TTR mRNA.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
natrijev klorid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo Wainzua se lahko shranjuje v originalni škatli zunaj hladilnika do 6 tednov pri temperaturi do 30 °C. Če zdravilo ni uporabljeno v 6 tednih, ga je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,8 ml sterilne raztopine za injiciranje za enkratno uporabo, brizga iz stekla tipa I z nameščeno iglo iz nerjavečega jekla velikosti 27G ½ inča (12,7 mm), togim ščitnikom igle in silikoniziranim klorobutilelastomernim zamaškom v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Pakiranje z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom za enkratno uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1875/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA****1. IME ZDRAVILA**

Wainzua 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
eplontersen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg eplontersena (v obliki natrijevega eplontersenata) v 0,8 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat (brezvodni), natrijev klorid, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Odprite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1875/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Wainzua 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Wainzua 45 mg
injekcija
eplontersen
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

AstraZeneca

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Wainzua 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku eplontersen

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Wainzua in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Wainzua
3. Kako uporabljati zdravilo Wainzua
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Wainzua
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Wainzua in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Wainzua, eplontersen, je vrsta zdravila, imenovana protismiselni oligonukleotid.

Zdravilo Wainzua se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s poškodbo živcev po celem telesu (polinevropatijo), ki jo povzroča dedna transtiretinska amiloidoza (ATTRv).

Pri osebah z ATTRv se beljakovina transtiretin (TTR) okvari in zlahka razgradi. To povzroči, da se zlepi in tvori tako imenovane amiloidne skupke, ki se lahko naberejo okoli ali znotraj živcev in na drugih mestih v telesu ter prepreči njihovo normalno delovanje.

Zdravilo Wainzua deluje tako, da zmanjša količino beljakovine TTR, ki nastaja v jetrih. Posledično je v krvi manj beljakovine TTR, ki tvori amiloidne skupke, kar lahko pomaga zmanjšati simptome bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Wainzua

Ne uporabljajte zdravila Wainzua:

- če ste alergični na eplontersen ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z zdravilom Wainzua, boste potrebovali dodatke vitamina A. To zdravilo zmanjša količino vitamina A v krvi. Zdravnik vam bo pred zdravljenjem preveril raven vitamina A.

- Zdravnik vam bo naročil, da med zdravljenjem **vsak dan jemljete peroralni dodatek vitamina A.**

Med znaki pomanjkanja vitamina A so lahko slabši vid, zlasti ponoči, suhe oči, moten ali zamegljen vid ali vnetje očesa (rdečina, bolečina, čezmerno solzenje ali drugačen očesni izcedek ali občutek, da je nekaj v očesu).

- Če med uporabo zdravila Wainzua **opazite težave z vidom** ali kakršne koli druge težave z očmi, **se posvetujte z zdravnikom.** Če bo treba, vas bo zdravnik napotil na pregled k specialistu za očesne bolezni.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Wainzua je **treba potrditi, da niste noseči.** Tako previsoke kot prenizke ravni vitamina A lahko škodijo razvoju nerojenega otroka. Ženske v rodni dobi **morajo** med zdravljenjem z zdravilom Wainzua **uporabljati učinkovito kontracepcijo** (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje" v nadaljevanju tega navodila).

- Raven vitamina A lahko ostane znižana še več kot 15 tednov po zadnjem odmerku zdravila Wainzua.
- **Če nameravate zanositi, obvestite zdravnika.** Zdravnik vam bo naročil, da prenehate jemati zdravilo Wainzua in dodatek vitamina A. Prepričal se bo tudi, da se vam je koncentracija vitamina A normalizirala, preden poskusite zanositi.
- **Obvestite zdravnika, če med zdravljenjem nenačrtovano zanosite.** Vaš zdravnik vam bo naročil, da prenehate jemati zdravilo Wainzua. V prvih 3 mesecih nosečnosti vam bo zdravnik morda naročil, da prenehate jemati dodatek vitamina A. Če se vam koncentracija vitamina A še ni normalizirala, vam bo za zadnjih 6 mesecev nosečnosti zdravnik morda naročil ponovno jemanje dodatka vitamina A, kajti tveganje za pomanjkanje vitamina A je v zadnjih 3 mesecih nosečnosti večje.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Wainzua se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Wainzua

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Wainzua zmanjša koncentracijo vitamina A v krvi, vitamin A pa je pomemben za normalen razvoj nerojenega otroka (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi" zgoraj v tem navodilu).

- Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, **morate** med zdravljenjem z zdravilom Wainzua **uporabljati učinkovito kontracepcijo.**
- O primernih načinih kontracepcije se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Wainzua je treba potrditi, da niste noseči.
- **Zdravnika obvestite,** če načrtujete nosečnost ali če med zdravljenjem zanosite. Zdravnik vam bo svetoval, da prenehate jemati zdravilo Wainzua.

Nosečnost

Če ste noseči, ne smete uporabljati zdravila Wainzua.

Dojenje

Ni znano, ali učinkovina v zdravilu Wainzua prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Pred začetkom zdravljenja morate zdravnika obvestiti, če dojite ali nameravate dojiti. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehajte jemati zdravilo Wainzua.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Wainzua vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Zdravnik vam bo povedal, ali vaše stanje dopušča, da varno upravljate vozila in stroje.

Zdravilo Wainzua vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek 0,8 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Wainzua

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 45 mg injekcija enkrat na mesec.

Zdravilo Wainzua se daje v obliki podkožne injekcije (subkutana uporaba). Zdravilo si lahko injicirate v predel trebuha ali zgornji del stegna. Če vam ga injicira skrbnik ali zdravstveni delavec, lahko zdravilo Wainzua injicira tudi v zadnjo stran nadlakti. Zdravila Wainzua se ne sme injicirati v podpluto, občutljivo, pordelo ali zatrdelo kožo, prav tako ne v predele, kjer je koža zabrazgotinjena ali poškodovana. Izogibati se je treba predelu okrog popka.

Skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro se boste odločili, ali naj si zdravilo Wainzua injicirate sami, naj vam ga injicira vaš skrbnik ali zdravstveni delavec. Vi ali skrbnik boste opravili usposabljanje za pravilno pripravo in injiciranje tega zdravila. Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika natančno preberite "Navodila za uporabo" (na voljo so v ločeni knjižici).

Zdravnik vam bo povedal, koliko časa morate prejemati zdravilo Wainzua. Zdravljenja ne prenehajte, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Wainzua, kot bi smeli

Če ste injicirali preveč zdravila, takoj poiščite zdravniški nasvet ali pojdite na bolnišnični oddelek za nujno pomoč. To storite, tudi če nimate nobenih simptomov. S seboj vzemite škatlico ali peresnik tega zdravila.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Wainzua

Če ste izpustili odmerek zdravila Wainzua, uporabite naslednji odmerek čim prej, potem pa zdravilo uporabljajte enkrat na mesec od tistega datuma naprej. Ne uporabite dvojnega odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se s posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke ravni vitamina A, kar je razvidno iz krvnih preiskav

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje,

- pordelost (eritem), srbenje (pruritus) in bolečina na mestu injiciranja zdravila.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Wainzua

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.

Če je treba, je lahko zdravilo Wainzua shranjeno zunaj hladilnika, na temperaturi do 30 °C, v originalni škatli **do 6 tednov**. Če zdravilo, ki ni bilo shranjeno v hladilniku, ni uporabljeno v 6 tednih, ga zavržite.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Wainzua

Učinkovina je eplontersen. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 45 mg eplontersena (v obliki natrijevega eplontersenata) v 0,8 ml raztopine.

Druge sestavine so natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat (brezvodni), natrijev klorid in voda za injekcije. Za uravnavanje pH sta lahko uporabljena klorovodikova kislina in natrijev hidroksid (glejte "Zdravilo Wainzua vsebuje natrij" v poglavju 2).

Izgled zdravila Wainzua in vsebina pakiranja

Zdravilo Wainzua je raztopina za injiciranje (injekcija), ki je bistra in brezbarvna do rumena.

Zdravilo Wainzua je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel:

+351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO

Wainzua 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (eplontersen)

Ta navodila za uporabo obsegajo informacije o injiciranju zdravila Wainzua 45 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Navodila za uporabo preberite, preden prvič uporabite napolnjeni injekcijski peresnik, nato pa tudi vsakokrat, ko dobite nov peresnik, kajti pojavijo se lahko nove informacije. Te informacije niso nadomestilo za pogovor o vašem zdravstvenem stanju ali zdravljenju z vašim zdravnikom.

Zdravstveni delavec mora vam ali vašemu skrbniku pokazati pravilno uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika. Če imate vi ali oseba, ki za vas skrbi, kakšna vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.

Pomembne informacije, ki jih morate poznati, preden uporabite peresnik

- Peresnik zdravila Wainzua shranjujte v hladilniku na temperaturi od 2 °C do 8 °C in v originalni škatli, dokler niste pripravljeni, da ga uporabite. Če je treba, je lahko neodprta škatla shranjena na sobni temperaturi do 30 °C do 6 tednov.
- Peresnik shranjujte v škatli, dokler niste pripravljeni, da ga uporabite.
- Vsak peresnik vsebuje 1 odmerek in se lahko uporabi le enkrat.
- Odmerek se daje zgolj kot injekcija pod kožo (subkutano).

Peresnika **ne** uporabite:

- če je bil zamrznjen,
- če je kam padel, je poškodovan ali je videti, da je kdo že posegal vanj,
- če mu je že pretekel rok uporabnosti (EXP).

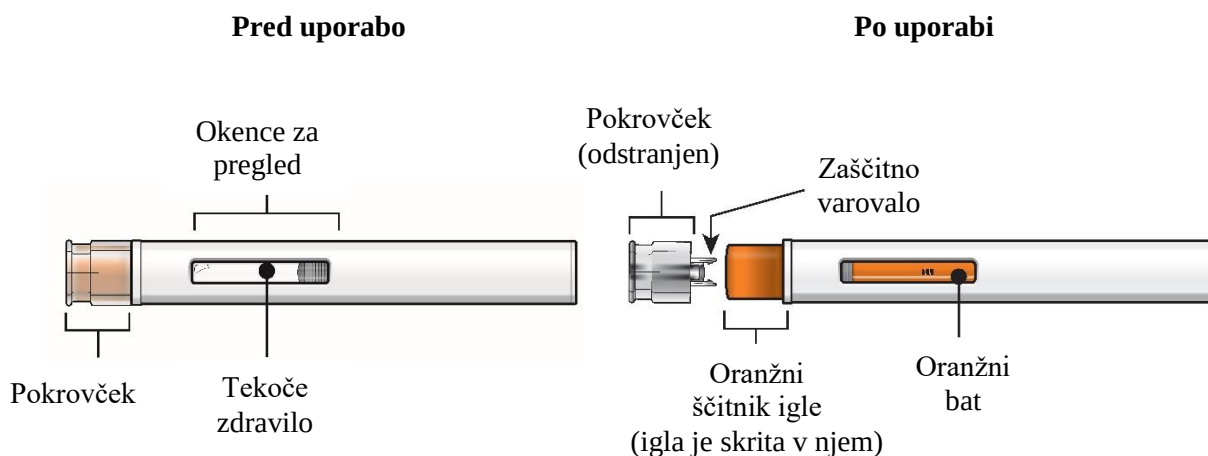
Svojega peresnika **ne** delite z nikomer drugim.

- Svoj peresnik in vsa zdravila shranjujte nedosegljive otrokom.

Napolnjeni injekcijski peresnik

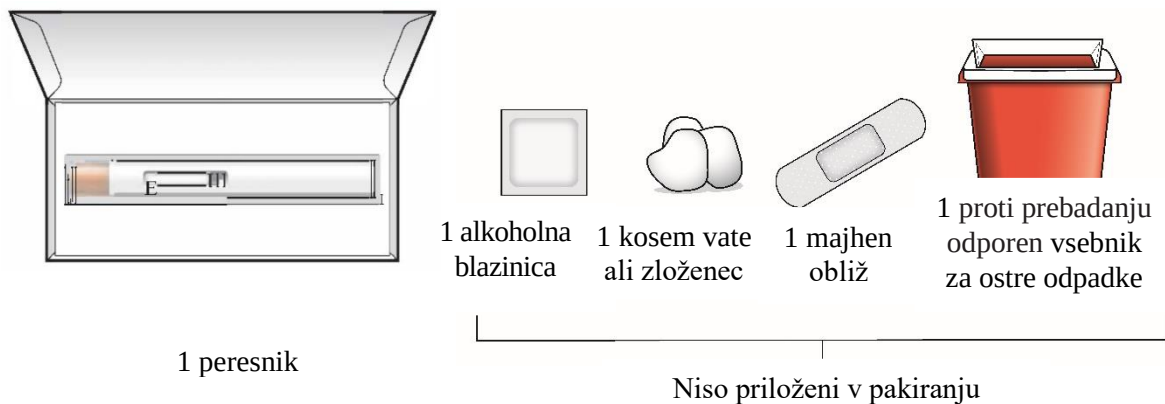
Ne odstranite pokrovčka, dokler ne boste injicirali.

Ne dotikajte se oranžnega ščitnika igle.



Priprava na injiciranje

1. korak – Pripravite potrebni pribor za injiciranje



2. korak – Vzemite iz hladilnika in počakajte 30 minut

Pred injiciranjem zdravila pustite napolnjeni injekcijski peresnik v škatli 30 minut na sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C.

- Ne segrevajte ga na noben drug način. Ne smete ga na primer segrevati v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali poleg drugih virov toplote.
- Peresnik naj ne bo izpostavljen svetlobi ali neposredni sončni svetlobi.



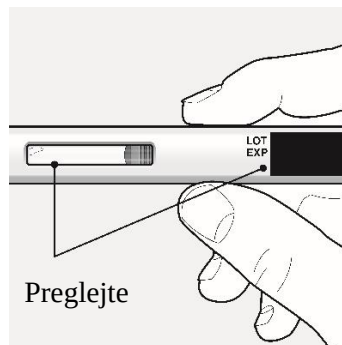
3. korak – Napolnjeni injekcijski peresnik vzemite iz škatle in ga pregledjte.

Preverite, da peresnik ni poškodovan.

Preverite datum izteka roka uporabnosti (EXP).

Skozi okence za pregled preverite tekočino.

- Normalno je, da v tekočini vidite majhne mehurčke zraka.
- Tekočina mora biti bistra in brezbarvna do rahlo rumena.
- Zdravila **ne** uporabite, če je tekočina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce.



Injiciranje z napolnjenim injekcijskim peresnikom

4. korak – Izberite mesto injiciranja

Vi ali vaš skrbnik lahko zdravilo injicirate v sprednji del stegna ali spodnji del trebuha.

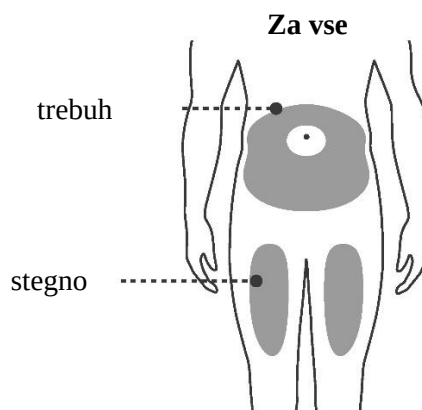
Skrbnik ali zdravstveni delavec ga lahko injicira tudi v zadnji del nadlakti.

Ne poskušajte si zdravila sami injicirati v nadlaket.

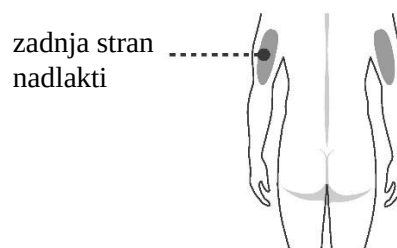
Za vsako injiciranje izberite mesto injiciranja, oddaljeno vsaj 3 cm od mesta zadnjega injiciranja.

Ne injicirajte:

- v predel 5 cm okrog popka,
- v predele, kjer je koža pordela, topla, občutljiva, podpluta, luskasta ali trda,
- v brazgotine ali poškodovano, razbarvano ali tetovirano kožo,
- skozi oblačila.



Samo za skrbnike in zdravstvene delavce

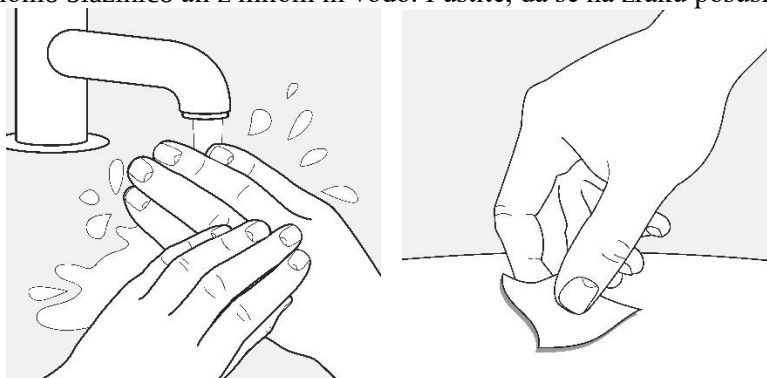


5. korak – Umijte si roke in očistite mesto injiciranja.

Roke si dobro umijte z milom in vodo.

Očistite mesto injiciranja z alkoholno blazinico ali z milom in vodo. Pustite, da se na zraku posuši.

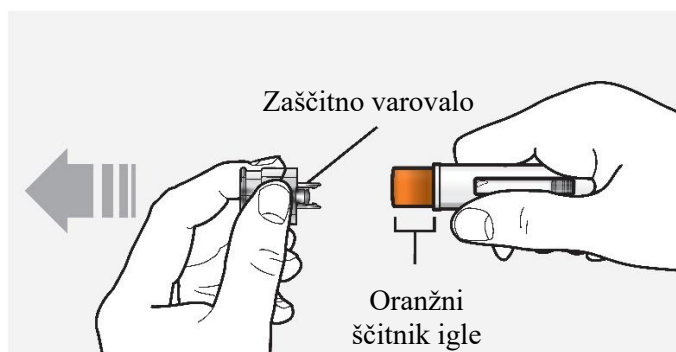
Očiščenega predela se pred injiciranjem **ne** dotikajte.



6. korak – Snemite pokrovček

Držite peresnik z eno roko, z drugo roko pa previdno potegnite prozorni pokrovček naravnost z njega. Oranžni ščitnik igle je zdaj izpostavljen in igla je skrita pod njim.

- Prozorni pokrovček zavržite.
- **Ne** dotikajte se igle in ne pritiskajte na oranžni ščitnik s prstom.



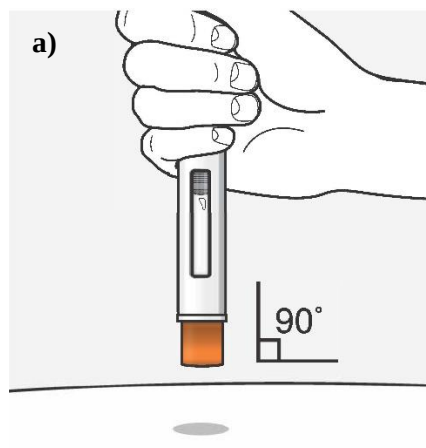
- **Ne** nameščajte pokrovčka na napolnjeni injekcijski peresnik. S tem namreč lahko povzročite, da zdravilo prehitro izteče, ali poškodujete napolnjeni injekcijski peresnik.

7. korak – Injiciranje

Injicirajte z napolnjenim injekcijskim peresnikom ob upoštevanju korakov na slikah **a, b, c in d**.

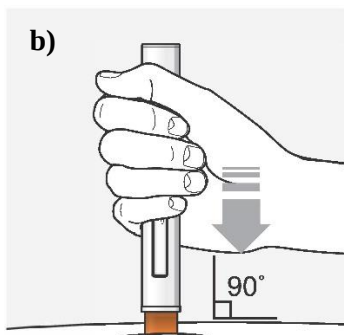
Ko injicirate, pritisnite in držite peresnik 10 sekund, dokler oranžni bat ne zapolni okenca za pregled. Prvi "klik" boste morda zaslišali na začetku injiciranja, drugi "klik" pa na koncu injiciranja. To je normalno.

Po začetku injiciranja **ne** premikajte ali spreminjajte položaja napolnjenega injekcijskega peresnika.



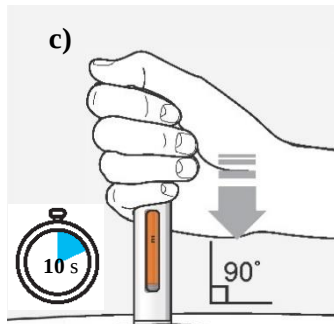
Namestite napolnjeni injekcijski peresnik.

- Položite oranžni ščitnik igle plosko na kožo (pod kotom 90 stopinj).
- Prepričajte se, da lahko vidite okence za pregled.



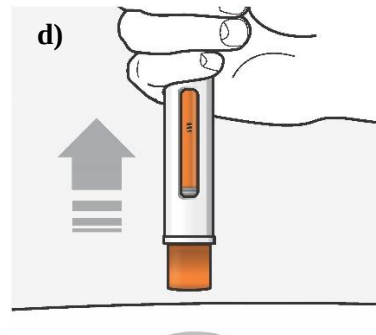
Trdno pritisnite navzdol in držite pritisnjeno.

- **Prvi "klik"** boste morda zaslišali takoj; to vam pove, da se je injiciranje začelo.
- Oranžni bat se bo pomikal navzdol v okence za pregled.



Trdno pritiskajte navzdol približno 10 sekund.

- Oranžni bat bo zapolnil okence za pregled.
- **Drugi "klik"** boste morda zaslišali na koncu injiciranja.



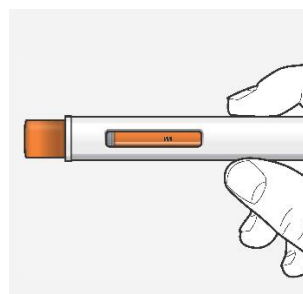
Po dokončanem injiciranju dvignite peresnik naravnost navzgor.

- Oranžni ščitnik igle bo zdrsnil dol in se bo zaskočil nad iglo.

8. korak – Preverite okence za pregled

Preverite okence za pregled in se tako prepričajte, da ste injicirali vse zdravilo.

Če oranžni bat ne zapolni okenca za pregled, morda niste dobili celotnega odmerka.



Če se to zgodi ali če imate kakšne druge pomisleke, se posvetujte z zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.



Pred injiciranjem

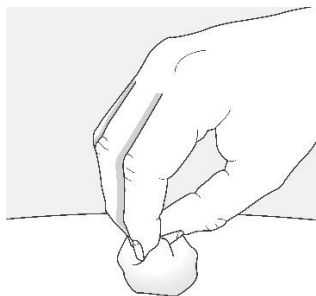


Po injiciranju

9. korak – Preverite mesto injiciranja

Morda bo na mestu injiciranja malenkost krvi ali tekočine. To je normalno.

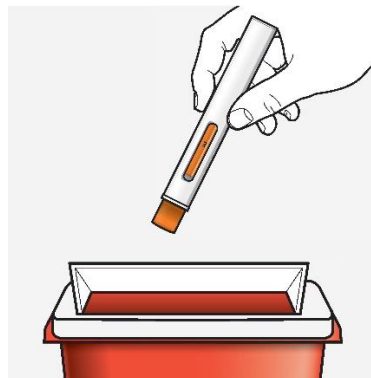
Če je treba, na predel pritisnite kos vate ali zloženec gaze in namestite majhen obliž.



10. korak – Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik zavržite

Uporabljeni peresnik takoj po uporabi zavržite v **vsebnik za ostre odpadke**, ki je odporen proti prebadanju.

Peresnika **ne** zavržite med gospodinjske odpadke.



Navodila za odlaganje

Ko je vsebnik poln, ga zavržite, kot vam je naročil zdravstveni delavec ali farmacevt. Uporabljenega vsebnika za ostre odpadke **ne** uporabite ponovno.