

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

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Wainzua 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

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

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

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

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

#### *Pominięcie dawki*

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR]  $\geq 45$  do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nie badano stosowania eplontersenu u pacjentów z eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2) i należy go podawać tym pacjentom tylko, jeśli oczekiwane korzyści kliniczne przewyższają potencjalne ryzyko.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Pacjenci będący biorcami przeszczepu wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Niedobór witaminy A

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

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

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

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

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

##### Substancje pomocnicze

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

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

##### Ciąża

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

##### Karmienie piersią

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

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

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

**Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone w przypadku produktu Wainzua**

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

##### **Polska**

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Analiza/Punkt końcowy                         | Średnia (SD) |             | Zmiana LSM/Zmiana procentowa względem wartości początkowej (estymator SE) [95% CI] |             | Eplontersen-Placebo*<br>Różnica LSM [95% CI] | Wartość p |
|-----------------------------------------------|--------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------|-----------|
|                                               | Placebo*     | Eplontersen | Placebo*                                                                           | Eplontersen |                                              |           |
| Analiza zbioru danych do oceny bezpieczeństwa | N = 60       | N = 144     | N = 60                                                                             | N = 144     |                                              |           |
| TTR w surowicy, g/L <sup>1</sup>              |              |             |                                                                                    |             |                                              |           |
| Wartość początkowa                            | 0,15 (0,04)  | 0,23 (0,08) |                                                                                    |             |                                              |           |

| Analiza/Punkt końcowy                                                                                                          | Średnia (SD)   |                | Zmiana LSM/Zmiana procentowa względem wartości początkowej (estymator SE) [95% CI] |                                  | Eplontersen-Placebo*<br>Różnica LSM [95% CI] | Wartość p  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|------------|
|                                                                                                                                | Placebo*       | Eplontersen    | Placebo*                                                                           | Eplontersen                      |                                              |            |
| Tydzień 35.                                                                                                                    |                |                | -14,7% (2,2)<br>[-18,96; -10,44]                                                   | -81,3% (1,8)<br>[-84,83; -77,71] | -66,6%<br>[-71,61; -61,53]                   | p < 0,0001 |
| Tydzień 65.                                                                                                                    | 0,14<br>(0,04) | 0,04 (0,02)    | -10,2% (2,2)<br>[-14,43; -5,87]                                                    | -80,2% (1,8)<br>[-83,75; -76,72] | -70,1%<br>[-75,02; -65,15]                   | p < 0,0001 |
| <i>Wynik złożony mNIS+7<sup>1</sup></i>                                                                                        |                |                |                                                                                    |                                  |                                              |            |
| Wartość początkowa                                                                                                             | 74,1<br>(39,0) | 79,8 (42,3)    |                                                                                    |                                  |                                              |            |
| Tydzień 35.                                                                                                                    |                |                | 9,9 (1,9)<br>[6,29; 13,56]                                                         | 1,1 (1,8)<br>[-2,47; 4,77]       | -8,8<br>[-13,21; -4,34]                      | p = 0,0001 |
| Tydzień 66.                                                                                                                    | 96,6<br>(50,2) | 79,7 (44,9)    | 26,3 (2,6)<br>[21,32; 31,38]                                                       | 3,2 (2,5)<br>[-1,75; 8,18]       | -23,1<br>[-29,26; -17,01]                    | p < 0,0001 |
| <i>Wynik całkowity skali Norfolk QOL-DN<sup>1</sup></i>                                                                        |                |                |                                                                                    |                                  |                                              |            |
| Wartość początkowa                                                                                                             | 48,6<br>(27,0) | 43,3 (26,2)    |                                                                                    |                                  |                                              |            |
| Tydzień 35.                                                                                                                    |                |                | 8,4 (2,1)<br>[4,30; 12,58]                                                         | -2,8 (2,1)<br>[-6,87; 1,19]      | -11,3<br>[-16,26; -6,30]                     | p < 0,0001 |
| Tydzień 35.                                                                                                                    | 58,9<br>(32,0) | 35,6 (26,3)    | 13,7 (2,4)<br>[8,92; 18,50]                                                        | -5,5 (2,4)<br>[-10,19; -0,91]    | -19,3<br>[-24,99; -13,53]                    | p < 0,0001 |
| <b>Analiza pełnego zbioru</b>                                                                                                  | <b>N = 59</b>  | <b>N = 141</b> | <b>N = 59</b>                                                                      | <b>N = 141</b>                   |                                              |            |
| Wynik objawów neuropatii i zmiany wyniku, Tydzień 66. <sup>2</sup>                                                             |                |                | 8,2<br>[6,24; 10,12]                                                               | -0,0<br>[-1,92; 1,86]            | -8,2<br>[-10,65; -5,76]                      | p < 0,0001 |
| Wynik komponentu sprawności fizycznej w skróconym formularzu 36-elementowego kwestionariuszu zdrowia, Tydzień 65. <sup>2</sup> |                |                | -4,46<br>[-6,139; -2,770]                                                          | 0,85<br>[-0,711; 2,412]          | 5,31<br>[3,195; 7,416]                       | p < 0,0001 |
| Zmodyfikowany indeks masy ciała, Tydzień 65. <sup>2</sup>                                                                      |                |                | -90,8<br>[-112,84; -68,69]                                                         | -8,1<br>[-28,55; 12,42]          | 82,7<br>[54,64; 110,76]                      | p < 0,0001 |

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

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

<sup>2</sup> W oparciu o model MMRM, skorygowany metodą wag wyników skłonności ze stałymi efektami zmiennych kategoryalnych leczenia, czasu, interakcji pomiędzy czasem leczenia a leczeniem, stadium zaawansowania

choroby, mutacji Val30M, wcześniejszego leczenia stałych współzmiennych dla wartości początkowej i interakcji wartości początkowej i czasu.

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

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

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

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

### *Immunogenność*

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

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

wielokrotnym (co 4 tygodnie). Akumulację obserwowano w odniesieniu do  $C_{trough}$ , a stan stacjonarny osiągnęto po około 17 tygodniach.

### Dystrybucja

Eplontersen wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza ludzkiego (> 98%). Szacowana w populacji pozorna centralna objętość dystrybucji wynosi 12,9 l, a pozorna objętość dystrybucji w tkankach wynosi 11 100 l. Oczekuje się, że eplontersen jest dystrybuowany głównie do wątroby i kory nerkowej po podaniu podskórnym.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nielineowość

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

### Szczególne grupy pacjentów

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych w celu zbadania wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę eplontersenu. Analizy właściwości farmakokinetycznych w populacji i właściwości farmakodynamicznych nie wykazały klinicznie znaczących różnic pod względem farmakokinetyki i farmakodynamiki eplontersenu w zależności od łagodnych zaburzeń czynności

wątroby (bilirubina całkowita  $\leq 1 \times \text{GGN}$  i AspAT  $> 1 \times \text{GGN}$  lub bilirubina całkowita  $> 1,0$  do  $1,5 \times \text{GGN}$  i dowolny wynik AspAT). Nie badano stosowania eplontersenu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita  $> 1,5$  do  $3 \times \text{GGN}$  i dowolny wynik AspAT) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita  $> 3$  do  $10 \times \text{GGN}$  i dowolny wynik AspAT) lub pacjentów po przeszczepieniu wątroby.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Ogólna toksykologia

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

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

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

#### Genotoksyczność/rakotwórczość

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

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Opakowanie zawiera jeden wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do jednorazowego użytku.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

## **8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1875/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 marca 2025

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26 stycznia 2026

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