

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 45 mg Eplontersen (als Eplontersen-Natrium) in 0,8 ml Lösung.

Jeder ml enthält 56 mg Eplontersen (als Eplontersen-Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis gelbe Lösung (pH-Wert von ungefähr 7,4 und Osmolalität 250 bis 330 mOsm/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Wainzua wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung von Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 45 mg Eplontersen einmal im Monat.

Patienten, die mit Wainzua behandelt werden, wird eine Vitamin-A-Supplementierung von ungefähr 2500 IE bis 3000 IE Vitamin A pro Tag (jedoch nicht mehr) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach Symptombeginn begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Entscheidung, die Behandlung bei den Patienten fortzusetzen, deren Erkrankung zu einer Polyneuropathie des Stadiums 3 fortgeschritten ist, sollte nach Ermessen des Arztes auf der Grundlage der Gesamt-Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis Wainzua versäumt wurde, sollte die nächste Dosis so bald wie möglich angewendet werden. Die Anwendung soll in monatlichen Abständen ab dem Datum der letzten Dosis wieder aufgenommen werden; eine doppelte Dosis soll nicht angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 45 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eplontersen wurde bei Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² oder einer terminalen Nierenerkrankung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2) und soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eplontersen wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wainzua wurde nicht bei Patienten untersucht, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Wainzua bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Wainzua ist zur subkutanen Anwendung bestimmt. Wainzua ist ein Fertigpen, der nur zur einmaligen Anwendung bestimmt ist.

Die erste vom Patienten oder einer Betreuungsperson angewendete Injektion sollte unter Anleitung von einer entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkraft erfolgen. Patienten und/oder Betreuungspersonen sollen in der subkutanen Anwendung von Wainzua geschult werden.

Der Fertigpen sollte mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank entnommen werden, um vor der Injektion Raumtemperatur zu erreichen. Andere Aufwärmmethoden dürfen nicht angewendet werden.

Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Die Lösung sollte farblos bis gelb erscheinen. Nicht verwenden, wenn vor der Anwendung Trübungen, Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden.

Wenn der Patient Wainzua selbst anwendet, soll die Injektion in den Bauch- oder Oberschenkelbereich erfolgen. Wenn eine Betreuungsperson die Injektion anwendet, kann auch die Rückseite des Oberarms dafür genutzt werden.

Wainzua darf nicht in geprellte, empfindliche, gerötete oder verhärtete Haut, in Narben oder geschädigte Haut injiziert werden. Der Bereich um den Bauchnabel herum soll gemieden werden.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung des Fertigpens ist in der Information „Hinweise zur Anwendung“ aufgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vitamin-A-Mangel

Aufgrund des Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass Wainzua den Vitamin-A(Retinol)-Spiegel im Serum unter den Normalwert senkt (siehe Abschnitt 5.1). Vor Einleitung einer Behandlung mit Wainzua müssen Vitamin-A-Spiegel im Serum unterhalb des unteren Normwerts korrigiert und alle okulären Symptome oder Anzeichen, die auf einen Vitamin-A-Mangel hinweisen, untersucht werden.

Patienten, die Wainzua erhalten, sollen eine Vitamin-A-Supplementierung von ungefähr 2500 IE (Frauen) bis 3000 IE (Männer) pro Tag (jedoch nicht mehr) einnehmen, um das potenzielle Risiko von okulären Symptomen aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu reduzieren. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Beurteilung wird empfohlen, wenn Patienten okuläre Symptome entwickeln, die mit einem Vitamin-A-Mangel in Verbindung stehen, einschließlich verminderter Sehfähigkeit bei Nacht oder Nachtblindheit, anhaltend trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder -ulzeration, Hornhautverdünnung oder Hornhautperforation.

Während der ersten 60 Tage der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen verbunden sein. Daher muss vor Einleitung der Behandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sind Wainzua und die Vitamin-A-Supplementierung abzusetzen. Die Vitamin-A-Spiegel im Serum sollten überwacht werden und sich vor einem Empfängnisversuch wieder normalisiert haben.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft ist Wainzua abzusetzen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Eplontersen (siehe Abschnitt 5.2) kann sich auch nach Beendigung der Behandlung ein Vitamin-A-Mangel entwickeln. Es kann keine Empfehlung gegeben werden, ob die Vitamin-A-Supplementierung während des ersten Trimenons einer ungeplanten Schwangerschaft fortgesetzt oder abgebrochen werden soll. Wenn die Vitamin-A-Supplementierung fortgesetzt wird, sollte die Tagesdosis 3000 IE pro Tag nicht überschreiten, da keine Daten vorliegen, die höhere Dosen unterstützen. Danach sollte wegen des erhöhten Risikos eines Vitamin-A-Mangels im dritten Trimenon die Vitamin-A-Supplementierung mit 2500 IE bis 3000 IE pro Tag im zweiten und dritten Trimenon wieder aufgenommen werden, wenn sich der Vitamin-A-Spiegel im Serum noch nicht wieder normalisiert hat.

Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen

Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Supplementierung während der Schwangerschaft ausreicht, um einem Vitamin-A-Mangel vorzubeugen, wenn die Schwangere weiterhin Wainzua erhält. Aufgrund des Wirkmechanismus von Eplontersen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass sich durch eine Erhöhung der Vitamin-A-Supplementierung auf über 3000 IE pro Tag während der Schwangerschaft die Retinol-Spiegel im Serum korrigieren lassen. Eine solche Erhöhung könnte für die Mutter und den Fötus schädlich sein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,8-ml-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Studien zeigen, dass Eplontersen kein Substrat oder Inhibitor von Transportern ist, nicht mit Arzneimitteln mit hoher Plasmaproteinbindung interagiert und weder ein Inhibitor noch ein Induktor von CYP-Enzymen ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wainzua reduziert den Plasmaspiegel von Vitamin A, das für die normale Entwicklung des Fötus entscheidend ist. Es ist nicht bekannt, ob eine Vitamin-A-Supplementierung ausreicht, um das Risiko für den Fötus zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor Einleitung der Behandlung mit Wainzua ausgeschlossen werden und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Wenn eine Frau schwanger werden möchte, sollten Wainzua und die Vitamin-A-Supplementierung abgesetzt und die Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden; diese sollten sich vor einem Empfängnisversuch wieder normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.4). Die Vitamin-A-Spiegel im Serum können nach der letzten Behandlungsdosis mehr als 15 Wochen lang vermindert sein.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Eplontersen bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Wegen des potenziellen Teratogenitätsrisikos durch unausgeglichene Vitamin-A-Spiegel sollte Wainzua während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht angewendet werden. Im Falle einer Schwangerschaft sollte eine engmaschige Überwachung des Fötus und des Vitamin-A-Status durchgeführt werden, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eplontersen oder seine Metaboliten in die Muttermilch über-

gehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Wainzua verzichtet werden soll/die Behandlung mit Wainzua zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Informationen bezüglich der Auswirkungen von Eplontersen auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien haben keinen Einfluss von Eplontersen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eplontersen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Eplontersen waren erniedrigtes Vitamin A (97 % der Patienten) und Erbrechen (9 % der Patienten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten spiegeln die Wainzua-Exposition von 144 Patienten mit Polyneuropathie verursacht durch ATTRv (ATTRv-PN) wider, die auf Eplontersen randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eplontersen erhielten. 130 Patienten schlossen die Behandlung mit Eplontersen bis Woche 85 ab. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 541 Tage (Bereich: 57 bis 582 Tage).

Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen von Wainzua

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Injektionsstelle	Häufig
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Häufig
	Jucken an der Injektionsstelle	Häufig
Untersuchungen	Vitamin A erniedrigt	Sehr häufig*

* Basierend auf Laborergebnissen lag der Vitamin-A-Wert während der Studie unterhalb der Normuntergrenze.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezielle Behandlung für eine Überdosierung mit Eplontersen. Im Falle einer Überdosierung soll eine unterstützende medizinische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX21.

Wirkmechanismus

Eplontersen ist ein N-Acetylgalactosamin(GalNAc)-konjugiertes 2'-O-2-Methoxyethyl-modifiziertes chimäres Gapmer-Antisense-Oligonukleotid (ASO) mit einem Rückgrat gemischt aus Phosphorthioat- und Phosphodiester-Internukleotidbindungen. Das GalNAc-Konjugat ermöglicht die gezielte Abgabe des ASO an Hepatozyten. Die selektive Bindung von Eplontersen an die Transthyretin(TTR)-Messenger-RNA (mRNA) in den Hepatozyten führt zum Abbau sowohl der mutierten als auch der wildtypischen (normalen) TTR-mRNA. Dies verhindert die Synthese von TTR-Protein in der Leber, was zu einer signifikanten Verringerung der von der Leber in den Blutkreislauf ausgeschiedenen Mengen an mutiertem und wildtypischem TTR-Protein führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der klinischen Studie bei Patienten mit ATTRv-PN wurde bei den Patienten, die Eplontersen erhielten, bei der ersten Untersuchung (Woche 5) eine Abnahme der TTR-Konzentrationen im Serum beobachtet und bis Woche 35 sanken die TTR-Konzentrationen weiter. Während der gesamten Behandlungsdauer (85 Wochen) wurde eine anhaltende Reduktion der TTR-Konzentration beobachtet. Der Mittelwert (SD) der

prozentualen Reduktion der TTR-Konzentration im Serum gegenüber Baseline betrug 82,1 % (11,7) in Woche 35, 83,0 % (10,4) in Woche 65 und 81,8 % (13,4) in Woche 85 bei der Behandlung mit Eplontersen. Gegenüber Baseline wurden unabhängig von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Alter, Region, Körpergewicht, Kardiomyopathie-Status, vorheriger Behandlung, Val30Met-Mutationsstatus, Krankheitsstadium und klinischer Diagnose familiärer Amyloid-Kardiomyopathie bei Baseline ähnliche Reduktionen der TTR-Konzentrationen im Serum beobachtet.

TTR ist ein Trägerprotein für das Retinol-Bindungsprotein 4, das der Hauptträger von Vitamin A (Retinol) ist. Daher wird erwartet, dass eine Reduktion von Plasma-TTR zu einer Senkung des Retinol-Plasmaspiegels unter die Normuntergrenze führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eplontersen wurde in einer randomisierten, multizentrischen, Open-label-Studie (NEURO-TTRransform) untersucht, die insgesamt 168 erwachsene Patienten mit ATTRv-PN einschloss. Die Patienten wurden im Verhältnis 6:1 randomisiert und erhielten alle 4 Wochen eine subkutane Injektion von 45 mg Eplontersen (N = 144) oder wöchentlich 284 mg Inotersen (N = 24) als Referenzgruppe. Von den 144 Patienten, die auf Eplontersen randomisiert waren, schlossen 140 (97,2 %) Patienten die Behandlung bis Woche 35 und 135 (93,8 %) die Behandlung bis Woche 65 ab.

Als externe Placebokontrolle diente eine Placebokohorte von Patienten aus der pivotalen Inotersen-Studie (NEURO-TTR): eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN. Diese Kohorte erhielt einmal wöchentlich subkutane Placebo-Injektionen. Beide Studien hatten identische Einschlusskriterien.

Die Charakteristika der Eplontersen- und der externen Placebogruppe waren im Allgemeinen vergleichbar, und mögliche Ungleichgewichte bei wichtigen Baseline-Charakteristika (Val30Met-Mutationsstatus, Krankheitsstadium und vorherige Behandlung) wurden in der vorab präspezifizierten statistischen Analyse berücksichtigt.

Von den 144 Patienten, die auf Eplontersen randomisiert waren, betrug das mediane Patientenalter bei Studienbeginn 51,5 Jahre (Bereich 24 bis 82 Jahre), 30,6 % waren ≥ 65 Jahre alt und 69,4 % der Patienten waren Männer. Zwanzig (20) verschiedene TTR-Varianten waren vertreten: 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 %) und andere (24,3 %, einschließlich Ala97Ser [15 %]). Bei Studienbeginn befanden sich 79,9 % der Patienten im Stadium 1 der Erkrankung (unbeeinträchtigte Gehfähigkeit; leichte sensorische, motorische und autonome Neuropathie in den unteren Extremitäten), 20,1 % im Stadium 2 der Erkrankung (Hilfe beim Gehen erforderlich; mäßige Beeinträchtigung der unteren und oberen Extremitäten sowie des Rumpfes) und es gab

keine Patienten im Stadium 3 der Erkrankung. 69,4 % der Patienten waren zuvor entweder mit Tafamidis oder mit Diflunisal behandelt worden.

Die koprimären Endpunkte in der Analyse in Woche 66 umfassten die prozentuale Veränderung der Serum-TTR-Konzentration in Woche 65 gegenüber Baseline, die Veränderung des *modified neuropathy impairment score* +7 (mNIS+7) gegenüber Baseline sowie die Veränderung des *Norfolk quality of life-diabetic neuropathy* (Norfolk QoL-DN) Gesamtscores in Woche 66 gegenüber Baseline, und zwar immer in Bezug auf Eplontersen im Vergleich zum Placebo.

Der mNIS+7 ist eine objektive Bewertungsmethode der Neuropathie und setzt sich aus dem NIS- und dem modifizierten +7-Score zusammen. Bei der in der Studie verwendeten Version des mNIS+7 misst der NIS objektiv Defizite in Bezug auf kraniale Nervenfunktion, Muskelkraft, Reflexe sowie Empfindungen, und der modifizierte +7-Score bewertet die Reaktion der Herzfrequenz auf tiefes Atmen, quantitative sensorische Tests (Berührungsdruck und Hitzeschmerz) und die Elektrophysiologie der peripheren Nerven. Die validierte Version des in der Studie verwendeten mNIS+7-Scores zeigte einen Bereich von -22,3 bis 346,3 Punkten, wobei höhere Werte einen größeren Schweregrad der Erkrankung bedeuten.

Die Norfolk QoL-DN-Skala ist eine auf Patientenbeurteilung beruhende Bewertungsmethode, die die subjektive Erfahrung der Neuropathie in den folgenden Bereichen bewertet: körperliche Funktionsfähigkeit/Neuropathie der großen Nervenfasern, Aktivitäten des täglichen Lebens, Symptome, Neuropathie der kleinen Nervenfasern und autonome Neuropathie. Die in der Studie verwendete Version des Norfolk QoL-DN zeigte einen Bereich von -4 bis 136 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung bedeuten.

Andere sekundäre Endpunkte wurden in der Analyse in Woche 66 formal hierarchisch getestet und umfassten Veränderungen gegenüber der Baseline des *neuropathy symptoms and change score*, der Gesamtpunktzahl der physischen Komponente des Gesundheitsfragebogens, *short form* 36 (Version 2), des *polyneuropathy disability score* und des Ernährungszustands (modifizierter Body-Mass-Index).

Die Behandlung mit Eplontersen in der NEURO-TTRransform-Studie zeigte sowohl in Woche 35 als auch in Woche 66 statistisch signifikante Verbesserungen bei allen Endpunkten (siehe Tabelle 2) im Vergleich zur externen Placebogruppe (alle $p < 0,0001$).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Der sekundäre Endpunkt der Veränderung des PND(*polyneuropathy disability*)-Scores gegenüber Baseline in Woche 65 war statistisch signifikant zugunsten von Eplontersen ($p = 0,02$). In der Eplontersen-Gruppe zeigten mehr Patienten eine Verbesserung des PND-Scores gegenüber Baseline als in der externen Placebogruppe (5,7 % vs. 3,4 %), und eine geringere Anzahl an Patienten in der Eplontersen-Gruppe zeigten eine Verschlechterung gegenüber Baseline als in

der externen Placebogruppe (12,8 % vs. 22,0 %).

Bei Patienten, die Eplontersen erhielten, zeigten sich in allen Subgruppen einschließlich Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Region, Val30Met-Mutationsstatus, Kardiomyopathie-Status, klinischer Diagnose familiärer Amyloid-Kardiomyopathie zu Studienbeginn sowie Krankheitsstadium ähnliche Verbesserungen hinsichtlich der Senkung der TTR-Konzentration im Serum, des zusammengesetzten mNIS+7-Scores und des Norfolk QoL-DN-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo.

Bis zum Ende der Behandlung mit Eplontersen in Woche 85 blieben die Senkung der TTR-Konzentration und der im zusammengesetzten mNIS+7-Score beobachtete Effekt erhalten, und der mittlere Norfolk QoL-DN-Gesamtscore blieb stabil.

Immunogenität

In der klinischen Studie bei Patienten mit ATTRv-PN entwickelten 58 Patienten (40,3 %) nach einer 84-wöchigen Behandlungsdauer (mediane Behandlungsdauer von 561 Tagen [80 Wochen], Bereich: 57 bis 582 Tage) behandlungsbedingte Anti-Drug-Antikörper (ADA). ADA gegen Eplontersen neigten dazu, anhaltend, spät (medianes Auftreten nach 223 Tagen) und mit niedrigem Titer (medianer Peak-Titer von 200) aufzutreten. Bei den Patienten, die positiv auf Anti-Eplontersen-Antikörper getestet wurden, gab es keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Eplontersen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eplontersen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Transthyretin-Amyloidose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Wainzua wurden durch Messung der Plasmakonzentrationen von Eplontersen nach subkutaner Anwendung (einmal alle 4 Wochen) nach Einzel- und Mehrfachgabe bei gesunden Probanden und nach Mehrfachgabe (einmal alle 4 Wochen) bei Patienten mit ATTRv-PN bewertet.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung wird Eplontersen schnell in den systemischen Kreislauf aufgenommen, wobei die Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmakonzentrationen etwa 2 Stunden beträgt, basierend auf Populationsschätzungen. Populationsschätzungen der Steady-State-Spitzenkonzentrationen (C_{max}), der Talkonzentrationen (C_{trough}) und der Fläche unter der Kurve (AUC) betrugen 0,218 µg/ml, 0,0002 µg/ml bzw. 1,95 µg h/ml nach einer Dosierung von 45 mg einmal alle 4 Wochen bei Patienten mit ATTRv-PN. Nach wiederholter Anwendung (einmal alle 4 Wochen) wurde keine Akkumulation von Eplontersen bei C_{max} und AUC im Plasma beobachtet. Eine Akku-

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit aus der NEURO-TTTransform-Studie

Analyse/Endpunkt	Mittelwert (SD)		LSM-Veränderung/Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, (geschätzter SE) [95 % KI]		Eplontersen-Placebo* Differenz in LSM [95 % KI]	p-Wert
	Placebo*	Eplontersen	Placebo*	Eplontersen		
Sicherheitsanalyse-Set	N = 60	N = 144	N = 60	N = 144		
<i>Serum TTR, g/l¹</i>						
Baseline	0,15 (0,04)	0,23 (0,08)				
Woche 35			-14,7 % (2,2) [-18,96; -10,44]	-81,3 % (1,8) [-84,83; -77,71]	-66,6 % [-71,61; -61,53]	p < 0,0001
Woche 65	0,14 (0,04)	0,04 (0,02)	-10,2 % (2,2) [-14,43; -5,87]	-80,2 % (1,8) [-83,75; -76,72]	-70,1 % [-75,02; -65,15]	p < 0,0001
<i>mNIS+7 zusammengesetzter Score¹</i>						
Baseline	74,1 (39,0)	79,8 (42,3)				
Woche 35			9,9 (1,9) [6,29; 13,56]	1,1 (1,8) [-2,47; 4,77]	-8,8 [-13,21; -4,34]	p = 0,0001
Woche 66	96,6 (50,2)	79,7 (44,9)	26,3 (2,6) [21,32; 31,38]	3,2 (2,5) [-1,75; 8,18]	-23,1 [-29,26; -17,01]	p < 0,0001
<i>Norfolk QOL-DN-Gesamtscore¹</i>						
Baseline	48,6 (27,0)	43,3 (26,2)				
Woche 35			8,4 (2,1) [4,30; 12,58]	-2,8 (2,1) [-6,87; 1,19]	-11,3 [-16,26; -6,30]	p < 0,0001
Woche 66	58,9 (32,0)	35,6 (26,3)	13,7 (2,4) [8,92; 18,50]	-5,5 (2,4) [-10,19; -0,91]	-19,3 [-24,99; -13,53]	p < 0,0001
Vollständiges Analyse-Set	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
<i>Neuropathy symptom and change score, Woche 66²</i>			8,2 [6,24; 10,12]	-0,0 [-1,92; 1,86]	-8,2 [-10,65; -5,76]	p < 0,0001
Score der physischen Komponente des Gesundheitsfragebogens short form 36, Woche 65 ²			-4,46 [-6,139; -2,770]	0,85 [-0,711; 2,412]	5,31 [3,195; 7,416]	p < 0,0001
Modifizierter Body-Mass-Index, Woche 65 ²			-90,8 [-112,84; -68,69]	-8,1 [-28,55; 12,42]	82,7 [54,64; 110,76]	p < 0,0001

* Externe Placebogruppe aus einer anderen randomisierten kontrollierten Studie (NEURO-TTR).

¹ Basierend auf einer ANCOVA mit dem Ansatz einer referenzbasierten multiplen Imputation für fehlende Daten, bereinigt durch Propensity-Scores mit festen kategorialen Effekten für Behandlung, Zeit, Behandlung-Zeit-Interaktion, Krankheitsstadium, Val30M-Mutation, vorherige Behandlung, feste Kovariaten für den Baseline-Wert und die Interaktion zwischen Baseline und Zeit. Beim Ansatz der referenzbasierten Imputation, werden fehlende Daten in der Placebogruppe und fehlende Daten in der Eplontersen-Behandlungsgruppe während der Behandlung unter der Annahme „fehlt nach dem Zufallsprinzip“ innerhalb des Behandlungsarms imputiert. Für einen Patienten in der Eplontersen-Behandlungsgruppe, der die Behandlung abgebrochen hat, wurden die fehlenden Daten basierend auf der Placebogruppe imputiert.² Basierend auf einem MMRM, bereinigt durch Propensity-Scores mit festen kategorialen Effekten für Behandlung, Zeit, Behandlung-Zeit-Interaktion, Krankheitsstadium, Val30M-Mutation, vorherige Behandlung, feste Kovariaten für den Baseline-Wert und die Interaktion zwischen Baseline und Zeit.ANCOVA = *analysis of covariance*, Kovarianzanalyse; KI = Konfidenzintervall; LSM = *least squares mean*, Mittelwert der kleinsten Quadrate; MMRM = *mixed effects model with repeated measures*, gemischtes Modell für Messwiederholungen; mNIS+7 = *modified neuropathy impairment score +7*; N = Anzahl der Patienten im Studienarm; Norfolk QoL-DN = *Norfolk quality of life – diabetic neuropathy* Fragebogen; SD = *standard deviation*, Standardabweichung; SE = *standard error*, Standardfehler; TTR = Transthyretin.

mulation wurde bei C_{trough} beobachtet und der Steady-State wurde nach etwa 17 Wochen erreicht.

Verteilung

Eplontersen wird stark an menschliche Plasmaproteine gebunden (> 98 %). Die Populationsschätzungen für das apparente zentrale Verteilungsvolumen betragen 12,9 l und für das apparente periphere Verteilungsvolumen 11 100 l. Es wird erwartet, dass sich Eplontersen nach subkutaner Anwendung hauptsächlich in der Leber und Nierenrinde verteilt.

Biotransformation

Eplontersen wird hauptsächlich in der Leber durch Endo- und Exonukleasen in kurze Oligonukleotid-Fragmente unterschiedlicher

Größe metabolisiert. Beim Menschen wurden keine wesentlichen zirkulierenden Metaboliten gefunden. Oligonukleotid-Therapeutika, einschließlich Eplontersen, werden nicht durch CYP-Enzyme metabolisiert.

Elimination

Eplontersen wird hauptsächlich durch Metabolisierung eliminiert, gefolgt von renaler Ausscheidung der kurzen Oligonukleotid-Metaboliten. Der mittlere Anteil an unverändertem ASO, der innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden wird, betrug weniger als 1 % der verabreichten Dosis. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt basierend auf Populationsschätzungen etwa 3 Wochen.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden zeigten C_{max} und AUC von Eplontersen nach subkutanen Einzeldosen im Bereich von 45 bis 120 mg (d. h. das 1- bis 2,7-Fache der empfohlenen Dosis) einen zur Dosis leicht überproportionalen Anstieg.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf der Populationspharmakokinetik ist es unwahrscheinlich, dass Körpergewicht, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Val30Met-Mutationsstatus einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition von Eplontersen haben. Definitive Beurteilungen waren in einigen Fällen nur begrenzt möglich, da die Kovariaten durch die insgesamt niedrigen Zahlen begrenzt waren.

Ältere Patienten

Es wurden keine allgemeinen Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen erwachsenen und älteren Patienten (≥ 65 Jahre) beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen klinischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Eplontersen zu untersuchen. Eine populationspharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse ergab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Eplontersen bei leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR \geq 45$ bis < 90 ml/min). Eplontersen wurde nicht an Patienten mit einer $eGFR < 45$ ml/min oder an Patienten mit einer terminalen Nierenerkrankung untersucht.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen klinischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf Eplontersen zu untersuchen. Eine populationspharmakokinetische und pharmakodynamische Analyse ergab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Eplontersen bei leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $\leq 1 \times ULN$ und AST $> 1 \times ULN$ oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times ULN$ und beliebiger AST). Eplontersen wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3 \times ULN$ und beliebiger AST) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 bis $10 \times ULN$ und beliebiger AST) oder bei Patienten mit vorheriger Lebertransplantation untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxikologie

Die wiederholte Gabe von Eplontersen an Affen in einer Dosierung von 24 mg/kg/Woche über 13 Wochen oder 25 mg/kg/Monat über 9 Monate reduzierte das TTR-Protein im Plasma um 69 % bzw. 52 %. Es gab keine toxikologisch relevanten Befunde im Zusammenhang mit dieser pharmakologischen Hemmung der TTR-Expression.

Die meisten Befunde, die nach wiederholter subkutaner Verabreichung von bis zu 6 Monaten bei Mäusen und 9 Monaten bei Affen beobachtet wurden, zeigten keine negativen Auswirkungen und standen in Zusammenhang mit der Aufnahme und Akkumulation von Eplontersen durch verschiedene Zelltypen in mehreren Organen aller getesteten Tierarten, darunter Monozyten/Makrophagen, Epithelien des proximalen Tubulus der Niere, Kupfer-Zellen der Leber und histiozytäre Zellinfiltrate in Lymphknoten und Injektionsstellen.

Bei einem einzelnen Affen wurden in der 13-wöchigen Toxizitätsstudie in der höchsten getesteten Dosis (24 mg/kg/Woche) stark verringerte Thrombozytenzahlen in Verbindung mit spontanen Blutungen beobachtet, die sich als Hämatome und Petechien äußerten. Ähnliche Befunde wurden beim NOAEL (no observed adverse effect level) von 6 mg/kg/Woche bei Affen nicht beobachtet, was mehr als dem 70-Fachen der

menschlichen AUC bei der empfohlenen therapeutischen Eplontersen-Dosis entspricht.

Genotoxizität/Karzinogenität

Eplontersen zeigte *in vitro* und *in vivo* kein genotoxisches Potenzial und war bei transgenen ras.H2-Mäusen nicht karzinogen.

Reproduktionstoxizität

Eplontersen hatte bei Mäusen keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die embryofetale Entwicklung bis zum 38-Fachen (basierend auf der Äquivalentdosis beim Menschen) der empfohlenen monatlichen Dosis von 45 mg beim Menschen. Eplontersen ist bei Mäusen nicht pharmakologisch aktiv. Folglich konnten in dieser Studie nur Effekte erfasst werden, die mit den chemischen Eigenschaften von Eplontersen zusammenhängen. Bei Mäusen wurde jedoch kein Effekt auf die Fertilität oder die embryofetale Entwicklung mit einem maus-spezifischen Eplontersen-Analogen festgestellt, das mit einer $> 90\%$ igen Hemmung der TTR-mRNA-Expression verbunden war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat
Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Wainzua kann im Originalkarton ungekühlt bis zu 6 Wochen bei unter 30°C gelagert werden. Wird es nicht innerhalb von 6 Wochen verwendet, muss es entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,8 ml sterile Injektionslösung in einer Einzelspritze aus Typ-I-Glas mit einer eingesetzten 27-Gauge $\frac{1}{2}$ inch (12,7 mm)-Edelstahlnadel, starrem Nadelschutz und silikonisiertem Chlorbutyl-Elastomer-Stopfen in einem Fertigpen.

Packung mit 1 Fertigpen zur einmaligen Anwendung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1875/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. März 2025

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 1 Fertigpen zur einmaligen Anwendung

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

