

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **WAINUA**[®]

éplontersen injectable

solution dans un auto-injecteur prérempli à dose unique
pour injection sous-cutanée

45 mg d'éplontersen (sous forme d'éplontersen sodique) / 0,8 mL

autres médicaments du système nerveux

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date d'approbation :
2025-08-26

Numéro de contrôle : 290319

WAINUA[®] est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2025

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune modification importante apportée récemment à cette monographie de produit.

Table des matières

Certaines sections (tel qu'indiqué dans la section 2.1 de la ligne directrice des monographies de produit) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la préparation de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 Contre-indications	4
4 Posologie et administration	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 Surdose	5
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	6
7 Mises en garde et précautions	6
Généralités	6
Conduite et utilisation de machines	6
Surveillance et examens de laboratoire	7
Fonction visuelle	7
Santé reproductive	7
7.1 Populations particulières	7
7.1.1 Grossesse	7
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants et adolescents	8
7.1.4 Personnes âgées	9
8 Effets indésirables	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	12
9 Interactions médicamenteuses	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3 Interactions médicament-comportement	12
9.4 Interactions médicament-médicament	12
9.5 Interactions médicament-aliment	12
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	12
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	13
10 Pharmacologie clinique	13

10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie	13
10.3	Pharmacocinétique	14
11	Conservation, stabilité et mise au rebut	16
12	Instructions particulières de manipulation du produit	17
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	18
13	Renseignements pharmaceutiques.....	18
14	Études cliniques	20
14.1	Études cliniques par indication.....	20
	Polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine (ATTRh-PN)	20
15	Microbiologie	25
16	Toxicologie non clinique.....	26
	Renseignements destinés aux patient·e·s	27
	Mode d'emploi.....	32

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

WAINUA (éplontersen injectable) est indiqué pour :

- le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 associée à l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine (ATTRh-PN) chez les adultes.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

1.2 Gériatrie

Les données probantes tirées de l'étude clinique pivot laissent penser que l'emploi du médicament chez les personnes âgées ne donne pas lieu à des différences majeures sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

2 Contre-indications

WAINUA est contre-indiqué chez :

- Les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'amyloïdose.
- Après une formation adéquate sur la technique d'injection sous-cutanée, les patients ou leurs aidants peuvent administrer WAINUA, avec un suivi médical au besoin.
- Il faut suivre attentivement les instructions d'administration (voir [4.4 Administration](#)).
- La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie évolue vers une polyneuropathie de stade 3 selon le score FAP doit être prise à la discrétion du médecin sur la base de l'évaluation globale des bienfaits et des risques.
- Les patients recevant WAINUA doivent prendre un supplément oral correspondant à l'apport quotidien recommandé de vitamine A (environ 3000 UI par jour). La supplémentation en vitamine A doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement (voir [7 Mises en garde et précautions – Généralités](#); [7 Mises en garde et précautions – Fonction visuelle](#) ; [10.2 Pharmacodynamie](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : La dose recommandée de WAINUA est de 45 mg administrés par injection sous-cutanée. WAINUA devrait être administré une fois par mois.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] ≥ 45 à < 90 mL/min/1,73 m²) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). WAINUA n'a pas été étudié chez les patients présentant un TFGe < 45 mL/min/1,73 m² ou atteints de néphropathie terminale.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). WAINUA n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave ni chez ceux ayant déjà subi une greffe de foie.

4.4 Administration

- WAINUA est prévu pour une utilisation sous-cutanée seulement.
- Avant le début du traitement, il faut offrir une formation aux patients et/ou aux aidants sur la préparation et l'administration adéquates de WAINUA. Il faut également les aviser de consulter le mode d'emploi détaillé sur l'administration de WAINUA qui se trouve dans la section [Renseignements destinés aux patient·e·s](#). La première injection réalisée par le patient ou l'aidant doit être effectuée sous la surveillance d'un professionnel de la santé dûment qualifié.
- L'auto-injecteur doit être retiré du réfrigérateur au moins 30 minutes avant son utilisation pour qu'il atteigne la température ambiante avant l'injection. Il ne faut pas utiliser d'autres méthodes pour le réchauffer.
- Examiner visuellement WAINUA avant de l'utiliser. La solution doit être incolore à jaune. **Ne pas** administrer si le liquide est trouble, s'il contient des particules ou s'il a changé de couleur.
- Si on choisit l'auto-administration, injecter WAINUA dans l'abdomen ou dans le haut de la cuisse. L'arrière du bras peut être utilisé si l'injection est effectuée par un aidant. Ne pas injecter dans le tissu cicatriciel ou dans les zones où la peau est rouge, enflammée ou enflée.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de WAINUA, il doit prendre la dose suivante dès que possible. Reprendre l'administration à intervalles mensuels à compter de la date de la dernière dose.

5 Surdose

Il n'y a pas de traitement particulier pour un surdosage d'éplontersen. En cas de surdosage, il faut offrir les soins médicaux de soutien appropriés, y compris la consultation avec un professionnel de la santé.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région ou composer le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
injection sous-cutanée	solution; auto-injecteur à dose unique (45 mg d'éplontersen [sous forme d'éplontersen sodique] dans 0,8 mL)	hydrogénophosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour injection

WAINUA est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide, incolore à jaune pour injection offerte dans un auto-injecteur à dose unique.

Chaque auto-injecteur WAINUA administre 0,8 mL de solution contenant 45 mg d'éplontersen (équivalent à 47 mg d'éplontersen sodique). WAINUA est offert dans un emballage contenant un auto-injecteur à dose unique.

La seringue à l'intérieur de l'auto-injecteur est composée de verre de type I et est munie d'une aiguille en acier inoxydable d'un demi-pouce de calibre 27, d'un protège-aiguille rigide et d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle siliconé.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

- Baisse des taux sériques de vitamine A et supplémentation recommandée :**
En réduisant la quantité de la protéine transthyrétine (TTR) sérique, le traitement par WAINUA entraîne une baisse des taux sériques de vitamine A. Il est conseillé aux patients sous traitement par WAINUA de prendre un supplément de vitamine A correspondant à l'apport quotidien ou la quantité recommandée (3000 UI/1200 mcg d'EAR [équivalent d'activité du rétinol]). Les taux sériques de vitamine A ne doivent pas être utilisés pour guider la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par WAINUA (voir [9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire](#); [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Il faut évaluer tout symptôme ou signe lié à une carence en vitamine A avant d'instaurer le traitement par WAINUA.

Conduite et utilisation de machines

Aucune étude avec WAINUA n'a été réalisée pour évaluer ses effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines pendant le traitement. On ne s'attend pas à ce que WAINUA influe de manière notable sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Surveillance et examens de laboratoire

La protéine TTR sérique est un transporteur de la protéine de liaison au rétinol, laquelle facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Le traitement par WAINUA réduit les taux sériques de TTR et entraîne une baisse des taux de la protéine de liaison au rétinol et de la vitamine A dans le sérum. Toutefois, le transport et l'absorption tissulaire de la vitamine A peuvent s'effectuer par d'autres mécanismes en l'absence de la protéine de liaison au rétinol. En conséquence, les résultats aux analyses de laboratoire évaluant le taux de vitamine A sérique ne reflètent pas la quantité totale de vitamine A dans le corps et ne doivent pas être utilisés pour guider la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par WAINUA (voir [7 Mises en garde et précautions – Généralités](#); [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Fonction visuelle

En accord avec le mode d'action (réduction de la TTR plasmatique), on a montré que WAINUA réduisait le taux de vitamine A sérique (rétinol) sous la normale (voir [7 Mises en garde et précautions – Généralités](#), [Baisse des taux sériques de vitamine A et supplémentation recommandée](#) ; [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Les patients qui reçoivent un traitement par WAINUA doivent prendre un supplément oral à la dose quotidienne recommandée de vitamine A afin de réduire le risque de symptômes oculaires dus à une carence en vitamine A. L'orientation vers un spécialiste en ophtalmologie est recommandée s'il y a apparition de symptômes oculaires compatibles avec une carence en vitamine A, y compris une vision nocturne réduite ou une cécité nocturne, des yeux secs persistants, une inflammation oculaire, une inflammation ou une ulcération de la cornée, un épaississement de la cornée ou une perforation de la cornée.

Santé reproductive

- **Fertilité**

On ne dispose d'aucune donnée relative aux effets de WAINUA sur la fertilité humaine.

L'administration de l'éplontersen ou d'un substitut pharmacologiquement actif propre aux rongeurs chez la souris à des doses jusqu'à 32 fois supérieures à la dose recommandée chez l'humain n'a révélé aucune répercussion de l'éplontersen sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

- **Fonction sexuelle**

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de WAINUA sur la fonction sexuelle humaine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'emploi de WAINUA n'est pas recommandé pendant la grossesse.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de WAINUA chez les femmes enceintes. Les effets sur le fœtus d'une réduction des taux sériques de la TTR ou de la vitamine A chez la mère ne sont pas connus (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). L'administration de l'éplontersen ou d'un substitut pharmacologiquement actif propre aux rongeurs à des doses 32 fois supérieures

à la dose recommandée chez l'humain dans le cadre d'une étude de toxicité sur le développement embryofœtal chez la souris n'a révélé aucun effet de l'éplontersen sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur le développement embryofœtal (voir [16 Toxicologie non clinique](#)). Toutefois, les études chez l'animal ne sont pas représentatives du risque tératogène potentiel découlant du déséquilibre des taux de vitamine A.

Le traitement par WAINUA réduit les taux plasmatiques de vitamine A, qui est essentielle pour le développement normal du fœtus et la santé de la mère. Les taux de vitamine A trop faibles ou trop élevés durant la grossesse peuvent accroître le risque de malformation du fœtus. Une augmentation de l'apport en vitamine A au-delà de la dose quotidienne recommandée pendant la grossesse ne corrigerait probablement pas les taux sériques de rétinol et pourrait être nocive pour le fœtus. (voir [7 Mises en garde et précautions – Généralités, Baisse des taux sériques de vitamine A et supplémentation recommandée](#) ; [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant d'entreprendre le traitement par WAINUA. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par WAINUA.

Si une femme a l'intention de devenir enceinte, la prise de WAINUA et de suppléments de vitamine A doit être interrompue, et les taux sériques de vitamine A doivent être analysés et revenus à la normale avant de tenter de concevoir.

En cas de grossesse non planifiée, l'administration de WAINUA doit être interrompue (voir [7.1.1 Grossesse](#)). En raison de la longue demi-vie de l'éplontersen (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), une carence en vitamine A peut survenir même après l'arrêt du traitement. Le taux de vitamine A doit être surveillé et pris en charge lorsque nécessaire. Le fœtus doit faire l'objet d'une surveillance étroite, particulièrement au cours du premier trimestre.

7.1.2 Allaitement

Aucune étude sur la lactation n'a été menée chez l'humain ou l'animal pour évaluer la présence d'éplontersen ou de ses métabolites dans le lait maternel et ses effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait chez la mère. Les risques pour le nouveau-né nourri au sein ne peuvent être exclus.

Il faut donc prendre en compte les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant, mais également le besoin clinique de la mère d'être traitée par WAINUA, ainsi que les effets indésirables potentiels de WAINUA ou de la maladie maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de WAINUA sur les taux de vitamine A dans le lait maternel humain. Le lait maternel est une source essentielle de vitamine A qui est cruciale pour le développement précoce des nourrissons. Le taux de vitamine A de la mère peut influencer sur les concentrations de vitamine A présentes dans le lait maternel (voir [7 Mises en garde et précautions – Santé reproductive](#)).

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents (voir [1.1 Pédiatrie](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 144 patients traités par l'éplontersen dans le cadre de l'étude NEURO-TTRansform, 44 (31 %) avaient ≥ 65 ans. Aucune différence générale dans l'innocuité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les sujets adultes plus jeunes. Il existe peu de données chez les patients âgés de 75 ans et plus. On ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Chez les patients atteints de polyneuropathie associée à l'ATTRh (ATTRh-PN), les manifestations indésirables les plus souvent rapportées (fréquence ≥ 5 % dépassant par ≥ 2 % la fréquence dans le groupe placebo externe), peu importe le lien de causalité, ont été la carence en vitamine A (11,8 %), les vomissements (8,3 %), la protéinurie (8,3 %) et la vision trouble (5,6 %). Le groupe placebo externe utilisé pour la comparaison provenait d'un essai de phase III sur l'inotersen (jusqu'à 65 semaines). Des manifestations indésirables graves (MIG) sont survenues chez 18,8 % des patients traités par WAINUA pendant une période pouvant aller jusqu'à 85 semaines. Les MIG les plus fréquentes (≥ 1 %) ont été les vomissements (3,5 %), les nausées (1,4 %), l'infection des voies urinaires (1,4 %) et la syncope (1,4 %). Dans le groupe traité par WAINUA sur une période de 85 semaines, les manifestations indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 5,6 % des patients par rapport à 3,3 % des patients du groupe placebo externe sur 65 semaines.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les données sur l'innocuité reflètent l'exposition à WAINUA de 144 patients atteints d'ATTRh-PN qui ont été répartis au hasard pour recevoir au moins une dose de WAINUA pendant une période pouvant aller jusqu'à 85 semaines. Parmi ces patients, 141 ont reçu le traitement pendant au moins 6 mois et 137 l'ont reçu pendant au moins 12 mois. La durée moyenne du traitement a été de 541 jours (plage : de 57 à 582 jours).

L'effet indésirable ayant un lien de causalité avec WAINUA qui est survenu le plus souvent pendant le traitement a été la baisse du taux sérique de vitamine A (voir [8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)). Les autres effets indésirables qui sont survenus chez les patients traités par WAINUA sont indiqués dans le [tableau 2](#), de même que la fréquence de ces effets dans un groupe externe de patients sous placebo (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)).

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 5 % des patients traités par WAINUA (jusqu'à la semaine 85)

	WAINUA N = 144 (%)
Troubles oculaires	
Vision trouble	6
Cataracte	6
Troubles gastro-intestinaux	
Vomissements	9
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Réactions au point d'injection ⁺	6
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Carence en vitamine A	12
Troubles rénaux et urinaires	
Protéinurie	8

⁺ Comprend l'érythème au point d'injection et le prurit au point d'injection.

Bloc auriculo-ventriculaire

Trois cas graves de bloc cardiaque auriculo-ventriculaire (AV) (2 %) sont survenus chez les patients traités par WAINUA avant la semaine 85, y compris un bloc auriculo-ventriculaire complet, un bloc auriculo-ventriculaire et un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré.

Chez les femmes

Certains effets indésirables fréquents ont été signalés plus fréquemment chez les femmes. Certains effets indésirables, moins fréquents dans la population globale, ont été signalés plus fréquemment chez les femmes (voir [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#)). Ces effets comprennent notamment l'anémie (11,4 %), l'œdème périphérique (13,6 %), la myalgie (9,1 %), l'insuffisance rénale (11,4 %), le prurit (9,1 %), l'alopécie (6,8 %), l'éruption cutanée (9,1 %), la syncope (6,8 %), l'hypotension (11,4 %), le bloc auriculo-ventriculaire (9,1 %) et la cataracte (13,6 %) (jusqu'à la semaine 85).

Immunogénicité

Au cours de l'étude clinique pivot de phase III (NEURO-TTRansform) menée auprès de patients atteints d'ATTRh-PN, après une période de traitement de 84 semaines (durée médiane du traitement de 561 jours [80 semaines], plage : 57 à 582 jours), 58 patients (40,3 %) ont produit des anticorps anti-médicament (AAM) en cours de traitement. La présence d'AAM apparus en cours de traitement n'a eu aucune incidence cliniquement importante sur l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de WAINUA. On a toutefois observé une hausse de la concentration minimale ($C_{\min}$) chez les sujets porteurs d'AAM, mais l'effet de cette hausse à long terme n'a pas été établie (voir [10.3 Pharmacocinétique](#); [14.1 Études cliniques par indication](#)).

La fréquence de détection d'AAM dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé. Les différences entre les méthodes de dosage utilisées empêchent toute comparaison significative de la fréquence de détection d'AAM dans l'étude décrite ci-dessous avec celles qui ont été rapportées dans le cadre d'autres études.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Le nombre de patients était trop limité pour permettre de déterminer avec précision les effets indésirables moins fréquents, leur fréquence ou leur lien de causalité (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)).

La liste ci-dessous présente les manifestations indésirables apparues en cours de traitement signalées chez les patients traités par WAINUA dans la population de l'analyse de l'innocuité (N = 144) jusqu'à 85 semaines. On a inclus les manifestations indésirables signalées chez plus d'un patient traité par l'éplontersen, ainsi que celles ayant une fréquence plus élevée, par rapport à celles observées dans un groupe placebo externe (la comparaison étant limitée jusqu'à la semaine 66). On a exclu les manifestations indésirables déjà rapportées dans le [tableau 2](#).

Même si les manifestations signalées sont survenues durant le traitement par l'éplontersen, celles-ci n'ont pas nécessairement été causées par l'éplontersen. Certaines manifestations concordaient avec l'évolution naturelle de la maladie.

Troubles sanguins et du système lymphatique : anémie, leucopénie, lymphopénie, neutropénie

Troubles cardiaques : arythmie, bloc auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de premier degré, hypertrophie ventriculaire gauche, rythme nodal

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige, acouphène

Troubles oculaires : sécheresses des yeux, dégénérescence maculaire liée à l'âge, trouble visuel

Troubles gastro-intestinaux : gastrite, reflux gastro-œsophagien pathologique, œsophagite, caries dentaires, hémorragie rectale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique non cardiaque, malaise, gêne thoracique

Troubles hépatobiliaires : lithiase biliaire

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures, bactériurie asymptomatique, cystite, gingivite, infection cutanée, infection localisée

Examens : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase, hausse du taux de gamma-glutamyltransférase, baisse du taux d'hémoglobine, hausse du taux des transaminases, hausse du taux de fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B, baisse du nombre plaquettes, hausse du taux de troponine T, baisse du taux de vitamine A

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyponatrémie, déshydratation, carence en fer, carence en vitamine B12

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, ténosynovite, synovite, douleur au flanc, arthrose

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont les kystes et les polypes) : papillome cutané, carcinome épidermoïde

Troubles du système nerveux : syncope, sensation de brûlure, syndrome du tunnel carpien, polyneuropathie

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, microalbuminurie, lésion rénale aiguë, miction impérieuse

Troubles respiratoires, thoracique et médiastinaux : épistaxis, apnée obstructive du sommeil

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, lésion cutanée, ulcère cutané, alopecie, eczéma, dermatite

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique, hypotension, hématome, hypertension

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Baisse du taux de vitamine A

Tous les patients atteints d'ATTRh-PN de l'étude NEURO-TTRansform ont été invités à prendre l'apport quotidien recommandé de vitamine A. Tous ceux qui ont été traités par WAINUA présentaient des taux normaux de vitamine A au départ, mais chez 96,5 % d'entre eux, les taux de vitamine A ont baissé sous la limite inférieure de la normale (LIN) au cours de l'étude (voir [7 Mises en garde et précautions – Santé reproductive](#); [10.2 Pharmacodynamie](#)).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique officielle n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec WAINUA.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicament-comportement avec WAINUA.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée sur l'éplontersen. Les études *in vitro* indiquent que l'éplontersen n'est pas un substrat ou un inhibiteur des transporteurs, qu'il n'interagit pas avec les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques et qu'il n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des enzymes du CYP. Les oligonucléotides thérapeutiques, y compris l'éplontersen, ne sont généralement pas des substrats des enzymes du CYP. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'éplontersen entraîne des interactions médicamenteuses (par l'intermédiaire des transporteurs de médicaments, de la liaison aux protéines plasmatiques ou des enzymes du CYP), ou qu'il soit affecté par celles-ci.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

La protéine TTR sérique est un transporteur de la protéine de liaison au rétinol, laquelle facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Le traitement par WAINUA réduit les taux sériques de TTR et entraîne une baisse des taux de la protéine de liaison au rétinol et de la vitamine A dans le sérum. Toutefois, le transport et l'absorption tissulaire de la vitamine A peuvent s'effectuer par d'autres mécanismes en l'absence de la protéine de liaison au rétinol. En conséquence, les résultats aux analyses de laboratoire évaluant le taux de vitamine A sérique ne reflètent pas la quantité totale de vitamine A dans le corps et ne doivent pas être utilisés pour guider la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par WAINUA (voir [7 Mises en garde et précautions – Généralités, Baisse des taux sériques de vitamine A et supplémentation recommandée](#) ; [10.1 Mode d'action](#)).

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

L'éplontersen est un oligonucléotide antisens (ASO) chimérique en conformation «gapmer» modifié par le 2'-O-2-méthoxyéthyle (2'-MOE) et conjugué à la N-acétylgalactosamine (GalNAc), dont l'ossature mixte est composée de liaisons internucléotidiques phosphorothioate (PS) et phosphodiester (PO). La conjugaison de la GalNAc permet l'administration ciblée de l'ASO aux hépatocytes. En tant que traitement silencieux de la transthyrétine (TTR), l'éplontersen se lie sélectivement à l'ARN messager (ARNm) de la TTR dans les hépatocytes, ce qui provoque la dégradation de l'ARNm de la TTR, qu'il soit mutant ou de type sauvage. Ceci empêche la synthèse de la protéine TTR dans le foie et réduit de manière significative le taux des formes mutée et sauvage de TTR qui sont sécrétées dans la circulation sanguine par le foie.

10.2 Pharmacodynamie

Dans l'étude pivot de phase III (voir [14.1 Études cliniques par indication](#)), après l'administration d'une dose de 45 mg de WAINUA toutes les 4 semaines à des patients atteints d'ATTRh-PN, une diminution des taux sériques de TTR a été observée dès la semaine 5 (lors de la première évaluation), et cette diminution s'est poursuivie jusqu'à la semaine 35, au moment de l'atteinte de l'état d'équilibre. WAINUA a maintenu une réduction soutenue de la concentration de TTR pendant toute la durée du traitement (84 semaines). Ainsi, WAINUA administré toutes les 4 semaines a réduit le taux sérique moyen de TTR (méthode des moindres carrés; MMC) par rapport au départ de 50,0 % à la semaine 5, de 65,3 % à la semaine 9, de 71,7 % à la semaine 13, de 78,2 % à la semaine 25, de 81,1 % à la semaine 35, de 81,0 % à la semaine 49, de 80,4 % à la semaine 57 et de 81,6 % à la semaine 65. En comparaison, les variations moyennes (MMC) du taux sérique de TTR par rapport au départ observées avec le placebo externe étaient de 13,4 % à la semaine 5, de 10,5 % à la semaine 8, de 16,1 % à la semaine 13, de 15,6 % à la semaine 23, de 14,5 % à la semaine 35, de 10,0 % à la semaine 47, de 13,0 % à la semaine 59 et de 11,2 % à la semaine 65. La différence de variation du taux de TTR à la semaine 65 par rapport au départ entre le groupe éplontersen et le groupe placebo externe (-70,4 %, IC à 95 % : -75,2; -65,7) était statistiquement significative. La variation de la concentration sérique de TTR par rapport au départ était l'un des principaux critères d'évaluation conjoints de l'étude, à la fois lors de l'analyse intermédiaire (semaine 35) et lors de l'analyse finale (semaine 65). La réduction observée des taux sériques de TTR par rapport au départ comparativement au placebo externe a été constante, sans égard au sexe, à la race, à l'âge, à la région, au poids corporel, à la présence de cardiomyopathie (CM), au traitement antérieur, à la présence de la mutation Val30Met (génotype V30M ou autre que V30M), au stade de la maladie et au diagnostic clinique de cardiomyopathie amyloïde familiale (CAF) au départ.

L'éplontersen a également réduit la concentration sérique moyenne de vitamine A à l'état d'équilibre de 71 % à la semaine 37 (voir [7 Mises en garde et précautions – Généralités](#)). La TTR est une protéine qui participe au transport de la protéine 4 de liaison au rétinol (RBP4), le principal transporteur de la vitamine A (rétinol). Par conséquent, la réduction du taux plasmatique de TTR entraîne une réduction des taux plasmatiques de rétinol sous la limite inférieure de la normale.

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude portant spécifiquement sur l'intervalle QTc n'a été réalisée avec WAINUA. Le risque d'allongement de l'intervalle QTc avec l'éplontersen a été évalué dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire contrôlé par placebo et mené auprès de volontaires sains. Aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QT n'a été observé à la dose d'éplontersen correspondant à 2,7 fois la dose recommandée de 45 mg.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de WAINUA ont été évaluées après l'administration sous-cutanée d'une dose unique ou de doses multiples (une fois toutes les 4 semaines) chez des sujets sains, et de doses multiples (une fois toutes les 4 semaines) chez des patients atteints d'ATTRh.

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'éplontersen chez des volontaires sains

	C_{max} (mcg/mL)	T_{max} (h)	t_{1/2} (jours)	ASC_T^a (mcg·h/mL)	CL_{eq}/F (L/h)	Vz/F (L)
Dose^b	0,215 (66,1) [10]	3,00 (1,00; 3,00) [10]	22,0 (72,1) [6]	1,81 (36,3) [10]	24,8 (36,3) [10]	18662 (64,0) [6]

Les données présentées sont des moyennes géométriques (CV géométrique en %), [N].

La médiane du T_{max} est présentée (minimum, maximum), [N].

^a T = 672 h

^b Les données sont obtenues après la quatrième dose d'éplontersen, mais sont représentatives d'une dose unique, car il n'y a pas d'accumulation de l'éplontersen au fil du temps.

Absorption

Après une administration sous-cutanée, l'éplontersen est rapidement absorbé dans la circulation générale, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale est d'environ 2 heures, d'après les estimations de population.

On a observé une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de l'éplontersen légèrement supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose après l'administration de doses sous-cutanées uniques allant de 45 à 120 mg (c.-à-d. 1 à 2,7 fois la dose recommandée) chez des volontaires sains

Distribution

Selon les études animales (chez la souris, le rat et le singe), l'éplontersen est principalement distribué dans le foie et le cortex rénal après son administration sous-cutanée. L'éplontersen se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (> 98 %). L'estimation de population du volume central apparent de distribution est de 12,9 L et celle du volume périphérique apparent de distribution, de 11 100 L.

Il n'y a pas de données cliniques sur les propriétés pharmacocinétiques de l'éplontersen dans le foie.

Les estimations de population des concentrations maximales ($C_{\max}$), des concentrations minimales ($C_{\min}$) et de l'aire sous la courbe (ASC_T) à l'état d'équilibre étaient de 0,218 mcg/mL, de 0,000200 mcg/mL et de 1,95 mcg·h/mL, respectivement, après l'administration d'une dose de 45 mg toutes les 4 semaines (T4S) chez des patients atteints d'ATTRh-PN. Selon les valeurs de $C_{\max}$ et de l'ASC, aucune accumulation plasmatique d'éplontersen n'a été observée après son administration répétée (une fois toutes les 4 semaines). Une accumulation d'éplontersen a été observée à la $C_{\min}$ et l'état d'équilibre a été atteint après environ 17 semaines.

Métabolisme

L'éplontersen est métabolisé dans le foie par des endonucléases et des exonucléases en de courts fragments d'oligonucléotides de taille variable. Aucun métabolite circulant majeur n'a été détecté chez l'humain. Les oligonucléotides thérapeutiques, y compris l'éplontersen, ne sont généralement pas métabolisés par les enzymes du CYP450.

Élimination

L'éplontersen est principalement éliminé par le métabolisme et par l'excrétion rénale de courts métabolites d'oligonucléotides. La fraction moyenne de l'ASO intact éliminé dans l'urine était inférieure à 1 % de la dose administrée depuis moins de 24 heures. Selon les estimations de population, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 semaines.

Populations et pathologies particulières

- **Enfants et adolescents** : L'innocuité et l'efficacité de WAINUA n'ont pas été étudiées chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents (voir [1.1 Pédiatrie](#)).
- **Personnes âgées** : Les études n'ont pas mis en évidence de différences d'importance clinique concernant les paramètres pharmacocinétiques de l'éplontersen à l'état d'équilibre ou la réduction du taux de TTR entre les patients adultes et les patients âgés (≥ 65 ans).
- **Sexe** : Les études n'ont pas mis en évidence de différences d'importance clinique dans les paramètres pharmacocinétiques de l'éplontersen à l'état d'équilibre ou dans la réduction du taux de TTR en fonction du sexe.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : L'éplontersen n'a pas été étudié chez des femmes enceintes ou qui allaitent.

- **Polymorphisme génétique** : Les études n'ont pas mis en évidence de différences d'importance clinique dans les paramètres pharmacocinétiques de l'éplontersen à l'état d'équilibre ou dans la réduction du taux de TTR en fonction de la présence de la mutation Val30Met.
- **Origine ethnique** : Les études n'ont pas mis en évidence de différences d'importance clinique dans les paramètres pharmacocinétiques de l'éplontersen à l'état d'équilibre ou dans la réduction du taux de TTR en fonction de la race.
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude clinique officielle n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur l'éplontersen. Les résultats des analyses pharmacocinétique et pharmacodynamique de population n'ont révélé aucune différence d'importance clinique quant aux caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'éplontersen chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq 1 \times \text{LSN}$ et taux d'ASAT $> 1 \times \text{LSN}$, ou bilirubine totale $> 1,0$ à $1,5 \times \text{LSN}$ et tout taux d'ASAT). L'éplontersen n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, ou chez les patients ayant déjà subi une greffe de foie.
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude clinique officielle n'a été réalisée en vue d'évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de l'éplontersen. Les résultats des analyses pharmacocinétique et pharmacodynamique de population n'ont révélé aucune différence d'importance clinique quant aux caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'éplontersen chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (TFGe ≥ 45 à $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). L'éplontersen n'a pas été étudié chez les patients présentant un TFGe $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, ou chez les patients atteints de néphropathie terminale.
- **Obésité** : Les études n'ont pas mis en évidence de différences d'importance clinique dans les paramètres pharmacocinétiques de l'éplontersen à l'état d'équilibre ou dans la réduction du taux de TTR en fonction du poids corporel. Aucune étude clinique sur l'éplontersen n'a été menée spécifiquement chez des patients obèses.
- **Présence d'anticorps anti-médicament** : Les paramètres pharmacocinétiques de l'éplontersen (C_{max} et ASC_{0-6h}) étaient similaires chez les patients porteurs et non porteurs d'anticorps anti-médicament (AAM). Cependant, une élévation persistante de la C_{min} a été observée chez les patients ayant présenté des AAM en cours de traitement (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Si nécessaire, WAINUA peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) dans la boîte d'origine pendant un maximum de 6 semaines; s'il n'est pas utilisé dans les 6 semaines, il faut le jeter.

Ne pas congeler. Ne pas exposer à la chaleur.

Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.

Après l'injection, l'auto-injecteur prérempli à usage unique doit être immédiatement jeté dans un contenant pour objets pointus ou tranchants résistant à la perforation. Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

12 Instructions particulières de manipulation du produit

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : éplontersen sodique

Nom chimique : *tout-P-ambo-5'-O-[[[(6-{5-[(tris{3-[6-(2-acétamido-2-désoxy-β-D-galactopyranosyloxy)hexylamino]-3-oxopropoxyméthyl})méthyl]amino-5-oxopentanamido}hexyl)]phospho}-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiouridylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)guanylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioguanilyl-(3'-O→5'-O)-P-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-P-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-P-thiothymidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioguanilyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-désoxy-P-thioadénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)adénylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyluridylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'-O→5'-O)-2'-O-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidine, sel icosasodique*

Formule moléculaire et masse moléculaire :

éplontersen sous forme d'acide libre :

$C_{296}H_{437}N_{77}O_{156}P_{20}S_{13}$

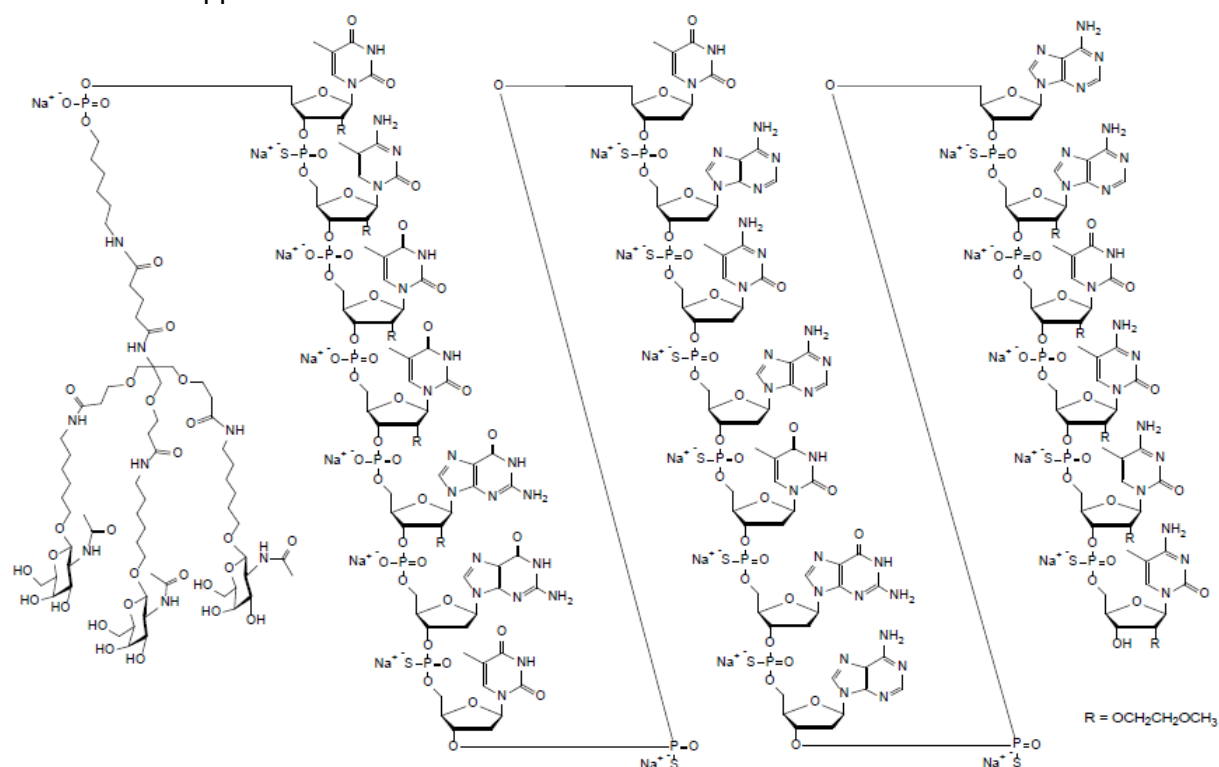
8606,5 Da

éplontersen sous forme de sel icosasodique :

$C_{296}H_{417}N_{77}O_{156}P_{20}S_{13}Na_{20}$

9046,1 Da

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'éplontersen sodique est une poudre de couleur blanche à jaune. Il est très soluble dans l'eau, dans une solution tampon d'acétate de sodium (pH 3) et dans un tampon phosphate salin (pH 7,4). L'éplontersen sodique est légèrement soluble dans le méthanol, et insoluble dans l'acétone, l'éthanol, l'acétonitrile, l'alcool isopropylique et le chloroforme.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Polyneuropathie associée à l'amyloïdose héréditaire à transthyréine (ATTRh-PN)

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques portant sur l'ATTRh-PN

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
ION-682884-CS3 (NEURO-TTRansform)	Essai de phase III à répartition aléatoire (6:1), multicentrique, en mode ouvert et contrôlé par groupe témoin externe	WAINUA à 45 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, jusqu'à la semaine 81 ou inotersen à 284 mg par injection sous-cutanée une fois par semaine, jusqu'à la semaine 34; WAINUA à 45 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, de la semaine 37 à la semaine 81	WAINUA (144)	53,0 (24 à 82)	69,4 % hommes
			inotersen (24)	51,4 (30 à 77)	68,3 % hommes

L'efficacité et l'innocuité de WAINUA ont été évaluées dans l'essai NEURO-TTRansform. Parmi les 144 patients répartis aléatoirement pour recevoir l'éplontersen, 140 (97,2 %) ont reçu le traitement jusqu'à la semaine 35, 135 (93,8 %) jusqu'à la semaine 65 et 130 (90,3 %) jusqu'à la semaine 85. Parmi les 24 patients répartis aléatoirement pour recevoir l'inotersen en concomitance, 20 (83,3 %) ont reçu le traitement à l'inotersen pendant 35 semaines, et tous sont passés au traitement à l'éplontersen à partir de la semaine 37 et ont reçu le traitement jusqu'à la semaine 66. En outre, un total de 19 patients (79,2 %) du groupe inotersen ayant passé à l'éplontersen ont terminé la période de traitement de 84 semaines.

Les évaluations de l'efficacité ont été fondées sur la comparaison du groupe WAINUA de l'essai NEURO-TTRansform à un groupe externe de patients sous placebo (N = 60) provenant de l'étude pivot sur l'inotersen, un essai clinique multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené chez des patients adultes atteints d'ATTRh-PN (étude NEURO-TTR). Ce groupe recevait des injections sous-cutanées de placebo une fois par semaine. Les deux études ont utilisé des critères d'admissibilité identiques.

Les caractéristiques des groupes WAINUA et placebo externe étaient généralement similaires et les déséquilibres potentiels liés aux principales caractéristiques initiales (présence de la mutation Val30Met, stade de la maladie et traitement antérieur) ont été pris en compte au cours de l'analyse statistique prédéterminée. Parmi les patients ayant reçu WAINUA, l'âge médian au départ était de 51,5 ans et 69 % étaient des hommes. Soixante-dix-huit pour cent (78 %) des patients étaient de race blanche, 15 % d'origine asiatique, 4 % de race noire et 2 % d'une autre origine. Les patients venaient d'Amérique du Nord (15 %), d'Europe (38 %) et d'Amérique du Sud/Australie/Nouvelle-Zélande/Asie (48 %).

Vingt-deux (22) variants de transthyrétine (TTR) différents étaient représentés au total, et les plus fréquents étaient les suivants : V30M (59 %), A97S (15 %), T60A (3 %), L58H (3 %), F64L (3 %) et V122I (3 %). Cinquante-quatre patients (38 %) présentaient le génotype V30M et des symptômes d'apparition précoce (< 50 ans).

Au départ, 80 % des patients présentaient une maladie de stade 1 (marche normale; neuropathie sensorielle, motrice et autonome légère au niveau des membres inférieurs) et 20 % présentaient une maladie de stade 2 (assistance nécessaire pour marcher; déficience modérée des membres inférieurs, des membres supérieurs et du tronc). Au début de l'étude, le score composé mNIS+7 moyen était de 81,3 (ÉT : 43,4) et le score total moyen au questionnaire Norfolk QoL-DN était de 44,1 (ÉT : 26,6). Soixante-neuf pour cent (69 %) des patients avaient déjà reçu un traitement par le tafamidis ou le diflunisal.

Parmi les 39 patients (27,1 %) ayant reçu un diagnostic de cardiomyopathie liée à l'ATTR au moment de l'admission à l'étude, 41 % présentaient une maladie de classe I et 59 % une maladie de classe II selon la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA).

Analyses à la semaine 35 (analyse intermédiaire) :

Une analyse intermédiaire prévue a été réalisée après l'évaluation de tous les patients à la semaine 35. Le principal critère d'efficacité évalué au moment de l'analyse intermédiaire était la variation du score composé de déficience liée à la neuropathie+7, version modifiée (mNIS+7), entre le début de l'étude et la semaine 35. Le score composé mNIS+7 constitue une évaluation objective de la neuropathie et comprend les scores de la composante NIS et de la composante modifiée +7. Dans la version validée du score composé mNIS+7 utilisé lors de l'essai, le NIS mesure objectivement les déficits de la fonction des nerfs crâniens, de la force musculaire, des réflexes et des sensations, tandis que la composante modifiée +7 du score composé évalue la réponse de la fréquence cardiaque à la respiration profonde et comprend des tests sensoriels quantitatifs (pression tactile et sensibilité à la chaleur) et des examens électrophysiologiques des nerfs périphériques. Les scores composés mNIS+7 ont varié de -22,3 à 346,3 points, les plus élevés reflétant une maladie plus grave.

La signification clinique des effets mesurés par l'échelle mNIS+7 a été évaluée par le critère d'évaluation secondaire clé : la variation du score total au questionnaire Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy (QoL-DN) entre le début de l'étude et la semaine 35. Le questionnaire Norfolk QoL-DN est une évaluation effectuée par les patients de l'expérience subjective de la neuropathie dans les domaines suivants : les capacités physiques/la neuropathie des grandes fibres, les activités de la vie quotidienne, les symptômes, la neuropathie des petites fibres et la neuropathie autonome. Les scores obtenus à la version du questionnaire Norfolk QoL-DN utilisé dans l'essai ont varié de -4 à 136 points, les plus élevés indiquant une détérioration plus importante.

WAINUA a été supérieur au placebo externe quant au score mNIS+7 à la semaine 35 et a entraîné une différence moyenne (méthode des moindres carrés [MMC]) statistiquement significative de -9,0 points (IC à 95 % : -13,5; -4,5; $p < 0,0001$) (voir le [tableau 5](#) et le [tableau 1](#)). La variation du score composé mNIS+7 (une mesure de la progression de la neuropathie) entre le début de l'étude et la semaine 35 a été de 0,22 dans le groupe WAINUA comparativement à 9,22 dans le groupe placebo externe. WAINUA s'est révélé supérieur au placebo externe et a entraîné une différence moyenne (MMC) statistiquement significative du score au questionnaire Norfolk QoL-DN de -11,8 points (IC à 95 % : -16,8; -6,8; $p < 0,0001$) à la semaine 35 (voir le [tableau 5](#)). Compte tenu de la nature subjective de l'évaluation par le questionnaire Norfolk QoL-DN, il convient d'être prudent lors de l'interprétation de ces données, en particulier dans le contexte d'un essai mené en mode ouvert.

Semaines 65/66 (analyse finale) :

Lors de l'analyse finale, les principaux critères d'évaluation conjoints de l'efficacité évalués comprenaient la variation par rapport au départ du score composé mNIS+7 à la semaine 66, et la variation par rapport au départ du score total au questionnaire Norfolk QoL-DN à la semaine 66. L'analyse était fondée sur les données recueillies jusqu'à 52 jours après la dernière dose du traitement à l'étude. Les résultats concernant le score composé mNIS+7 et le score total au questionnaire Norfolk observés à la semaine 66 ont révélé que WAINUA avait significativement ralenti la progression de la neuropathie et amélioré la qualité de vie par rapport au placebo externe. Ces résultats concordent avec ceux obtenus à la semaine 35 (voir le [tableau 5](#) et la [figure 1](#)). La signification statistique des résultats à la semaine 66 n'a pas été formellement évaluée en raison des résultats statistiquement significatifs à la semaine 35.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la variation par rapport au départ du score relatif aux symptômes de la neuropathie et à leur évolution (NSC) aux semaines 66 et 35, du score relatif à la composante physique (PSC) du questionnaire abrégé sur l'état de santé à 36 questions (version 2) (SF-36) à la semaine 65, du score d'incapacité liée à la polyneuropathie (PND) à la semaine 65, et de l'indice de masse corporelle modifié (IMCm) à la semaine 65.

Le NSC est un questionnaire auquel les patients ont répondu afin de quantifier le type, la distribution et la gravité de la faiblesse musculaire, des symptômes sensoriels, des symptômes de douleur et des symptômes autonomes. Des scores plus élevés indiquent une détérioration plus importante.

La composante physique du questionnaire SF-36 comprenait 4 échelles évaluant les capacités physiques fonctionnelles, les limitations dans l'exécution des tâches en raison de problèmes de santé physique, les douleurs corporelles et l'état de santé général. Des scores plus élevés indiquent une meilleure santé physique.

L'incapacité liée à la polyneuropathie (PND) est classée en fonction de la mobilité (p. ex. le patient a besoin d'une canne, d'une béquille, d'un fauteuil roulant ou est confiné au lit). Un score de PND plus élevé indique une incapacité plus importante.

La détermination de l'IMC modifié (obtenu en multipliant l'IMC par le taux d'albumine sérique) est une méthode acceptable d'évaluation de l'état nutritionnel chez les patients atteints d'ATTR. Un score plus élevé reflète un meilleur état nutritionnel et est considéré comme indicateur d'une survie plus longue chez les patients atteints d'ATTRh-PN.

Tous les critères d'évaluation secondaires ont mis en évidence de manière statistiquement significative la supériorité du traitement par rapport au placebo externe (voir le [tableau 5](#)).

Semaine 85 (analyse effectuée à la fin du traitement) :

Les données relatives au groupe placebo externe à la semaine 85 ne sont pas disponibles, car la période de traitement dans l'étude NEURO-TTR était limitée à 66 semaines.

L'effet observé sur le score composé mNIS+7 dans le groupe traité par WAINUA a été constant et s'est maintenu jusqu'à la fin du traitement à la semaine 85. La variation moyenne (É-T) par rapport au départ du score composé mNIS+7 a été de -0,04 (16,2) à la semaine 35, de -0,21 (17,6) à la semaine 66 et de -2,9 (20,5) à la semaine 85. Le score total moyen au questionnaire Norfolk QoL-DN est resté stable jusqu'à la semaine 85. Dans le groupe traité par WAINUA, la variation moyenne (É-T) par rapport au départ du score total au questionnaire Norfolk QoL-DN a été de -4,8 (16,5) à la semaine 35, de -7,2 (18,5) à la semaine 66 et de -6,2 (18,0) à la semaine 85.

Les bienfaits du traitement sur le score NSC, le score PND et l'IMC modifié à la semaine 66 se sont maintenus jusqu'à la semaine 85, tandis que le score au questionnaire SF-36 a continué de montrer une tendance à l'amélioration de la capacité physique des patients.

Tableau 5 – Résultats de l'étude ION-682884-CS3 (NEURO-TTRansform) menée chez des patients atteints d'ATTRh-PN

	Valeur initiale moyenne (ÉT)		Variation moyenne selon la MMC/ Variation moyenne en pourcentage par rapport au départ, (ET) [IC à 95 %]		Différence moyenne par rapport à WAINUA/au placebo* selon la MMC [IC à 95 %]	Valeur p
	Placebo*	WAINUA	Placebo*	WAINUA		
Semaine 35	N = 59	N = 140	N = 59	N = 140		
Critère d'évaluation principal						
Score composé mNIS+7 ^{1,2}	74,12 (39,03)	79,59 (42,32)	9,22 (1,88) [5,54; 12,91]	0,22 (1,87) [-3,46; 3,89]	-9,01 [-13,48; -4,54]	p < 0,0001
Critère d'évaluation secondaire						
Score total au Norfolk QoL-DN ^{1,2}	48,60 (26,97)	43,48 (26,25)	8,67 (2,11) [4,53; 12,81]	-3,12 (2,08) [-7,19; 0,96]	-11,79 [-16,82; -6,76]	p < 0,0001
Semaine 66	N = 59	N = 141	N = 59	N = 141		
Critère d'évaluation principal						
Score composé mNIS+7 ³	74,12 (39,03)	79,81 (42,25)	25,06 (2,39) [20,23; 29,88]	0,30 (2,41) [-4,46; 5,06]	-24,76 [-30,96; -18,56]	p < 0,40001
Score total au Norfolk QoL-DN ³	48,60 (26,97)	43,33 (26,21)	14,24 (2,35) [9,51; 18,97]	-5,50 (2,30) [-10,03; -0,96]	-19,74 [-25,63; -13,84]	p < 0,40001

* Le groupe placebo externe provient d'un autre essai contrôlé à répartition aléatoire avec l'inotersen (étude NEURO-TTR).

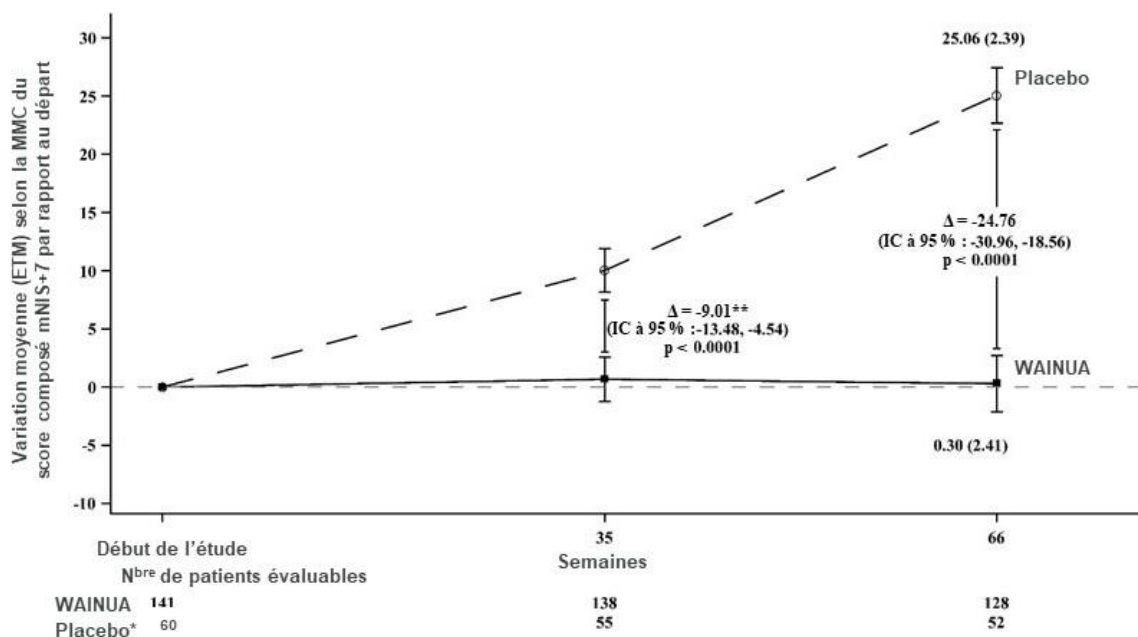
¹ Des valeurs ont été imputées plusieurs fois à l'aide d'un modèle d'imputation chez les patients qui avaient un score mNIS+7 ou un score Norfolk QoL-DN manquant à la semaine 35. Chacun des 500 ensembles de données imputées a été analysé à l'aide d'un modèle ANCOVA simple, et les 500 résultats du modèle ANCOVA ont été regroupés en suivant les règles de Rubin.

² Fondée sur un modèle ANCOVA ajusté en fonction du score de propension avec les effets du traitement, le stade de la maladie, la présence de la mutation Val30Met, le traitement précédent et la valeur initiale.

³ Fondée sur un modèle à effets mixtes pour l'analyse des mesures répétées (MMMR), avec une pondération selon le score de propension et des effets de catégorie déterminés pour le traitement, le temps, les interactions liées au traitement en fonction du temps, le stade de la maladie, la présence de la mutation Val30Met, les traitements antérieurs et des covariables déterminées pour la valeur initiale et l'interaction liée au temps écoulé depuis le début de l'étude. ⁴ Le score mNIS+7 ou Norfolk QoL-DN d'un participant étaient manquants à la semaine 35, mais au moins un de ces scores était disponible à la semaine 66.

Abréviations : ANCOVA = analyse de la covariance; IC = intervalle de confiance; MMC = méthode des moindres carrés; mNIS+7 = score modifié de déficience liée à la neuropathie + 7; QoL-DN = questionnaire Norfolk sur la qualité de vie – neuropathie diabétique; ÉT = écart-type; ET = erreur-type; TTR = transthyrétine

Figure 1 – Variation moyenne (MMC) du score composé mNIS+7 par rapport au départ dans l'étude NEURO-TTRansform (ensemble d'analyse intégral)



* Le groupe placebo externe provient d'un autre essai contrôlé à répartition aléatoire avec l'inotersen (étude NEURO-TTR).

** La différence entre les traitements a été mise en évidence par l'analyse intermédiaire formelle réalisée à la semaine 35. Celle-ci est fondée sur une analyse de la covariance (ANCOVA) effectuée à l'aide de la méthode d'imputation multiple, avec une pondération selon le score de propension et des effets de catégorie déterminés pour le traitement, le stade de la maladie, la présence de la mutation Val30Met, les traitements antérieurs et des covariables déterminées pour la valeur initiale. Seules les données obtenues jusqu'à la semaine 35 sont comprises dans l'analyse intermédiaire à la semaine 35.

L'analyse à la semaine 66 est fondée sur un MMRM, avec une pondération selon le score de propension et des effets de catégorie déterminés pour le traitement, le temps, les interactions liées au traitement en fonction du temps, le stade de la maladie, la présence de la mutation Val30Met, les traitements antérieurs et des covariables déterminées pour la valeur initiale et l'interaction liée au temps écoulé depuis le début de l'étude. L'analyse s'appuie sur les données recueillies jusqu'à 52 jours après la dernière dose du traitement à l'étude. Les données jusqu'à la semaine 66 sont incluses.

La différence moyenne (MMC) entre les traitements (WAINUA – Placebo) à la semaine 35 et à la semaine 66 ainsi que les IC à 95 % sont présentés (résultats non ajustés).

IC = intervalle de confiance; MMC = méthode des moindres carrés; ETM = Erreur type sur la moyenne, MMRM = modèle à effets mixtes pour l'analyse des mesures répétées; mNIS+7 = score modifié de déficience liée à la neuropathie + 7

À la semaine 35 et aux semaines 65/66, les patients ayant reçu WAINUA ont obtenu un effet thérapeutique constant par rapport au placebo sur la réduction de la concentration sérique de TTR, du score composé mNIS+7 et du score total au questionnaire Norfolk QoL-DN dans tous les sous-groupes, notamment ceux formés selon l'âge, le sexe, la race, la région, le score mNIS+7 initial, la présence de la mutation Val30Met, la présence de cardiomyopathie, le diagnostic de cardiomyopathie amyloïde familiale au départ et le stade de la maladie.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Dans une étude subchronique de 13 semaines, une diminution très importante du nombre de plaquettes en raison d'hémorragies spontanées a été constatée chez un singe à la dose maximale testée (24 mg/kg/semaine). Ce phénomène n'a pas été observé chez les singes ayant reçu une dose moyenne de 6 mg/kg/semaine. Aucune réduction du nombre de plaquettes n'a été observée lors d'une étude de toxicité chronique de 9 mois chez les singes ayant reçu une dose mensuelle allant jusqu'à 25 mg/kg, ce qui d'après l'ASC était 123 fois plus élevé que la dose thérapeutique d'éplontersen recommandée chez l'humain.

On a observé une absorption importante et persistante de l'éplontersen dans différents types cellulaires de plusieurs organes de toutes les espèces animales testées, y compris les monocytes/macrophages, l'épithélium tubulaire proximal du rein, les cellules de Kupffer du foie et les infiltrats d'histiocytes dans les ganglions lymphatiques et les points d'injection.

Génotoxicité

L'éplontersen n'a pas montré de pouvoir génotoxique lors d'une batterie de tests effectués *in vitro* (mutagénicité bactérienne, aberration chromosomique dans le poumon de hamster chinois) et *in vivo* (micronoyau de la moelle osseuse chez la souris).

Cancérogénicité

Dans une étude de cancérogénicité sous-cutanée effectuée chez la souris transgénique rasH2, l'éplontersen a été administré pendant 26 semaines à des doses de 250, 500 et 1500 mg/kg/mois. Aucun signe de cancérogénicité liée à l'éplontersen n'a été observé après 26 semaines de traitement chez la souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'administration de doses sous-cutanées hebdomadaires de l'éplontersen (0, 5, 25 ou 75 mg/kg/semaine) ou d'un substitut spécifique à la souris (25 mg/kg/semaine) entraînant une inhibition de > 90 % de l'expression de l'ARNm de la TTR chez des souris mâles et femelles avant et pendant l'accouplement, puis tous les deux jours chez les femelles pendant toute la période d'organogenèse, n'a eu aucun effet néfaste sur la fertilité ou le développement embryofœtal. La dose d'éplontersen la plus élevée (75 mg/kg/semaine) représente une marge d'innocuité correspondant à 32 fois la dose recommandée chez l'humain, sur la base d'un poids corporel moyen de 60 kg.

Les études de toxicologie non cliniques de l'éplontersen ne reflètent pas les effets potentiels d'une carence en vitamine A.

Toxicité chez les jeunes animaux

Aucune étude portant sur la toxicité de l'éplontersen chez les jeunes animaux n'a été effectuée.

Toxicologie particulière

Aucune étude de toxicologie particulière n'a été effectuée sur l'éplontersen.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**WAINUA**®

Éplontersen injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra ou recevra **WAINUA**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **WAINUA**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert **WAINUA** :

WAINUA est utilisé pour traiter la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 (lésions des nerfs périphériques du corps) chez les adultes atteints d'amyloïdose héréditaire à transthyréline (ATTRh).

L'ATTRh est une maladie causée par des problèmes liés à une protéine de l'organisme appelée «transthyréline» (TTR). Cette maladie survient lorsque la protéine TTR s'agglomère et s'accumule dans le corps. L'accumulation de TTR peut empêcher les organes de bien fonctionner.

Comment fonctionne **WAINUA** :

WAINUA appartient à un groupe de médicaments appelés «oligonucléotides antisens» (OAS). Il réduit la quantité de protéine TTR dans le corps en bloquant sa production par le foie.

Les ingrédients de **WAINUA** sont :

Ingrédient médicamenteux : éplontersen (sous forme d'éplontersen sodique)

Ingrédients non médicamenteux : hydrogénophosphate disodique anhydre, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydroxyde de sodium et eau pour injection

WAINUA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution pour injection

Chaque auto-injecteur à dose unique contient 45 mg/0,8 mL d'éplontersen (sous forme d'éplontersen sodique).

N'utilisez pas **WAINUA** dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'éplontersen ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si vous pensez, ou si vous n'êtes pas sûr, que cela s'applique à vous.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser WAINUA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez une carence en vitamine A.
- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou essayez de le devenir.
- Si vous allaitez.

Autres mises en garde :

Carence en vitamine A : Le traitement par WAINUA devrait diminuer votre taux de vitamine A et vous devrez probablement prendre un supplément de vitamine A. Votre professionnel de la santé surveillera votre taux de vitamine A et vous indiquera la quantité à prendre. Si vous présentez des symptômes de carence en vitamine A, avisez votre professionnel de la santé. Les symptômes peuvent comprendre les suivants :

- Sécheresse des yeux
- Mauvaise vision
- Diminution de la vision nocturne
- Vision floue ou trouble

Grossesse : Avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant que vous prenez WAINUA, car vous devrez arrêter votre traitement. WAINUA affecte votre taux de vitamine A, ce qui peut être nocif pour votre bébé à naître. Si vous êtes en mesure de devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez WAINUA.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec WAINUA :

Il n'existe aucune interaction connue avec WAINUA.

Comment utiliser WAINUA :

- Prenez toujours WAINUA en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain.
- Vous déciderez avec votre professionnel de la santé si vous pouvez vous injecter WAINUA vous-même ou si un aidant doit vous faire l'injection.
- Vous et/ou votre aidant recevrez une formation sur la bonne manière de préparer et d'injecter WAINUA. Lisez attentivement le MODE D'EMPLOI avant d'utiliser WAINUA.
- WAINUA est administré par injection sous-cutanée (sous la peau) dans la partie inférieure de l'estomac (abdomen) ou le haut des cuisses par vous ou un aidant. Si un aidant vous donne l'injection, il peut aussi injecter WAINUA à l'arrière de votre bras.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera pendant combien de temps vous devrez prendre/recevoir WAINUA. N'arrêtez pas le traitement par WAINUA à moins que votre professionnel de la santé ne vous indique de le faire.
- Si vous ou votre aidant avez des questions, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose recommandée de WAINUA est de 45 mg une fois par mois (le contenu d'un auto-injecteur).

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de WAINUA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez votre dose de WAINUA, prenez la prochaine le plus tôt possible. Votre calendrier d'injection mensuelle se poursuivra désormais à partir de cette date.

Pour toute question au sujet de votre calendrier d'injection, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de WAINUA :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez WAINUA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Vomissements
- Nausées
- Vision trouble
- Réactions au point d'injection (rougeur, démangeaisons, douleur)
- Courbatures ou douleurs musculaires
- Éruption cutanée
- Perte de cheveux

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, pâleur du teint, essoufflement, faiblesse		✓	
Œdème périphérique (enflure des jambes ou des mains causée par la rétention d'eau) :		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament (au besoin) et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
jambes ou mains enflées ou gonflées, sensation de lourdeur, de douleur ou de raideur			
FRÉQUENT			
Bloc auriculoventriculaire (trouble du rythme cardiaque) : fréquence cardiaque plus lente que la normale, sensation de tête légère, étourdissements, essoufflement		✓	
Cataractes : opacification du cristallin, vision trouble ou obscurcie et/ou douleur aux yeux		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (les symptômes peuvent survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout)		✓	
Problèmes rénaux : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, démangeaisons de la peau, irritabilité, besoin fréquent ou peu fréquent d'uriner, perte d'appétit		✓	
Protéinurie (excès de protéines dans l'urine) : enflure des mains, des pieds et du visage		✓	
Syncope (évanouissement) : perte temporaire de la conscience en raison d'une chute soudaine de la tension artérielle		✓	
Carence en vitamine A (faible taux de vitamine A) : sécheresse des yeux, mauvaise vision, diminution de la vision nocturne, vision floue ou trouble		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans la boîte d'origine pour protéger le médicament de la lumière. Ne PAS congeler ni exposer à la chaleur.

Si nécessaire, WAINUA peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) dans la boîte d'origine pendant un maximum de 6 semaines. S'il n'est pas utilisé dans les 6 semaines, il faut le jeter.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur WAINUA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca/fr), ou encore en composant le 1-800-461-3787.

Cette notice a été rédigée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

Date d'approbation : 2025-08-26

WAINUA® est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc. Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2025

Mode d'emploi Pr^{WAINUA}®

éplontersen injectable, voie sous-cutanée

Auto-injecteur prérempli à dose unique contenant 45 mg/0,8 mL



Ce mode d'emploi contient des renseignements sur la façon d'injecter WAINUA à l'aide de l'auto-injecteur.

Lire ce mode d'emploi avant de commencer à utiliser l'auto-injecteur WAINUA et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Il pourrait y avoir de nouveaux renseignements. Ce document ne remplace pas une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement.

Votre professionnel de la santé doit vous montrer, à vous ou à votre aidant, comment utiliser WAINUA correctement. Si vous ou votre aidant avez des questions, parlez-en à votre professionnel de la santé.

La dose est administrée uniquement sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée).

Renseignements importants que vous devez connaître avant d'utiliser WAINUA

- WAINUA est conçu uniquement pour une utilisation sous la peau (injection sous-cutanée).
- Chaque auto-injecteur contient une dose et ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- **Ne pas** partager votre auto-injecteur avec une autre personne.
- **Ne pas** utiliser l'auto-injecteur si :
 - il a été congelé ou chauffé
 - il a été échappé, endommagé ou semble avoir été altéré
 - la date de péremption est dépassée (EXP)

Conservation de l'auto-injecteur WAINUA

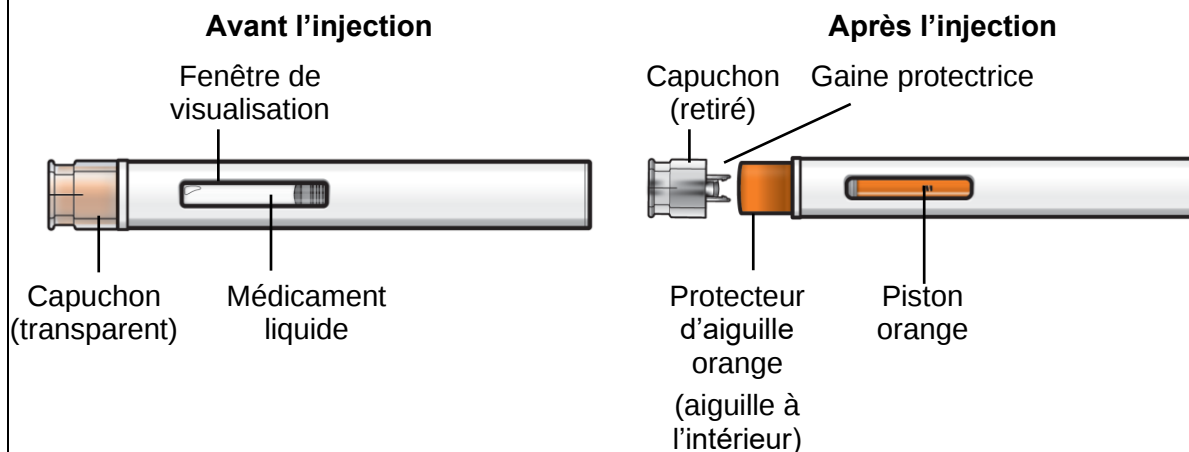
- Conserver WAINUA au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans sa boîte d'origine jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser, afin de le protéger de la lumière.
- Si nécessaire, l'auto-injecteur peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) dans la boîte d'origine pendant un maximum de 6 semaines. S'il n'est pas utilisé dans les 6 semaines, il faut le jeter dans un contenant pour objets pointus et tranchants.
- **Ne pas** retirer le capuchon transparent avant d'être prêt à injecter WAINUA.

Garder l'auto-injecteur et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Votre auto-injecteur WAINUA

Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à faire l'injection.

Ne pas toucher au protecteur d'aiguille orange.



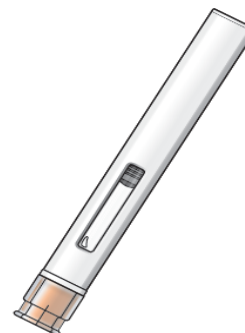
Comment fonctionne l'auto-injecteur WAINUA?

L'injection commence automatiquement lorsque le protecteur d'aiguille orange est poussé contre la peau.

L'auto-injecteur doit être maintenu fermement contre la peau pour permettre l'administration de la dose complète du médicament.

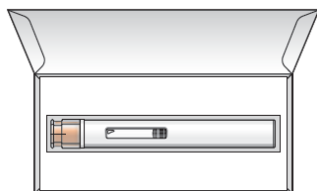
L'injection est terminée **uniquement** lorsque la fenêtre est complètement orange (non illustré).

Lire l'intégralité du mode d'emploi avant de retirer le capuchon et d'injecter le médicament.



Préparation de l'injection de WAINUA

Étape 1 – Rassembler le matériel pour l'injection



1 auto-injecteur tout juste sorti du réfrigérateur



1 tampon d'alcool



1 tampon d'ouate ou de gaze



1 petit pansement



1 contenant résistant aux perforations pour l'élimination des objets pointus et tranchants

Matériel non inclus

Étape 2 – Inspecter la boîte et attendre 30 minutes

Laisser l'auto-injecteur dans sa boîte à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection.

- **Ne pas** réchauffer l'auto-injecteur d'une autre façon. Par exemple, **ne pas** le réchauffer au micro-ondes ni sous l'eau chaude, ni le mettre à proximité d'autres sources de chaleur.
- Conserver l'auto-injecteur à l'abri de la lumière et des rayons directs du soleil.



Étape 3 – Retirer l'auto-injecteur de sa boîte et l'inspecter

Vérifier si l'auto-injecteur est endommagé.

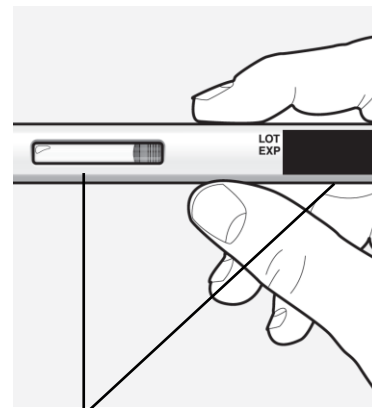
- **Ne pas** utiliser si le capuchon transparent a été retiré ou s'il n'est pas fixé.
- **Ne pas** utiliser l'auto-injecteur s'il semble endommagé.

Vérifier la date de péremption (EXP).

- **Ne pas** utiliser si la date de péremption est dépassée.

Examiner le liquide par la fenêtre de visualisation.

- La présence de petites bulles d'air dans le liquide est normale.
- Le liquide doit être limpide et incolore à jaunâtre.
- **Ne pas** injecter si le liquide est trouble, a changé de couleur ou contient des particules.



Inspecter

Injection de WAINUA

Étape 4 – Choisir le point d'injection

Vous ou votre aidant pouvez injecter WAINUA sur le devant de votre cuisse ou dans la partie inférieure de votre ventre (abdomen).

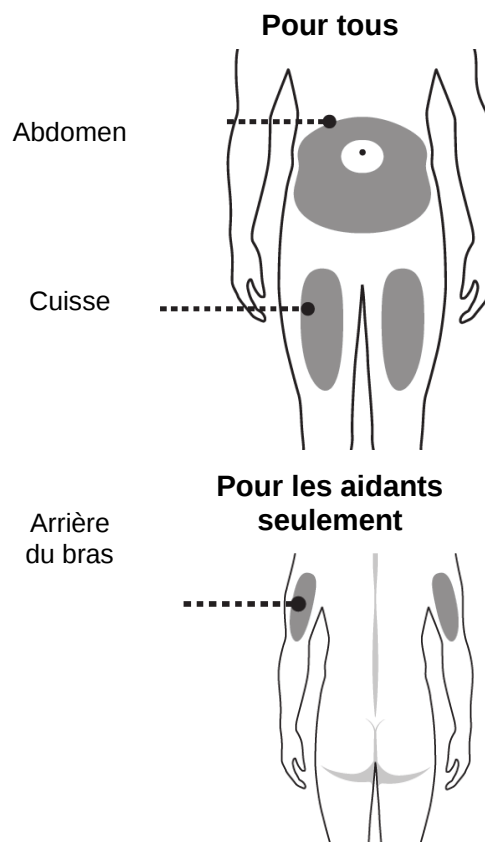
Un aidant peut également vous injecter le médicament à l'arrière du bras.

Ne pas essayer de vous injecter vous-même à l'arrière du bras.

Pour chaque injection, choisir un nouvel endroit situé à au moins 3 cm (1 pouce) du dernier point d'injection.

Ne pas injecter :

- à moins de 5 cm (2 pouces) du nombril
- là où la peau est rouge, chaude, sensible, meurtrie, squameuse ou dure
- dans une cicatrice ou une zone de peau abîmée, décolorée ou tatouée
- à travers les vêtements

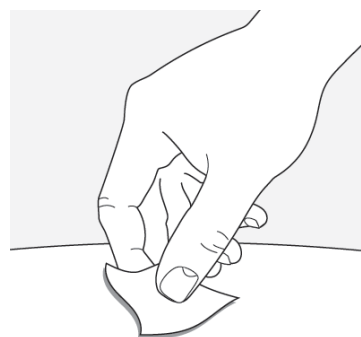


Étape 5 – Se laver les mains et nettoyer le point d'injection

Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Nettoyer le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool. Laisser la zone sécher à l'air.

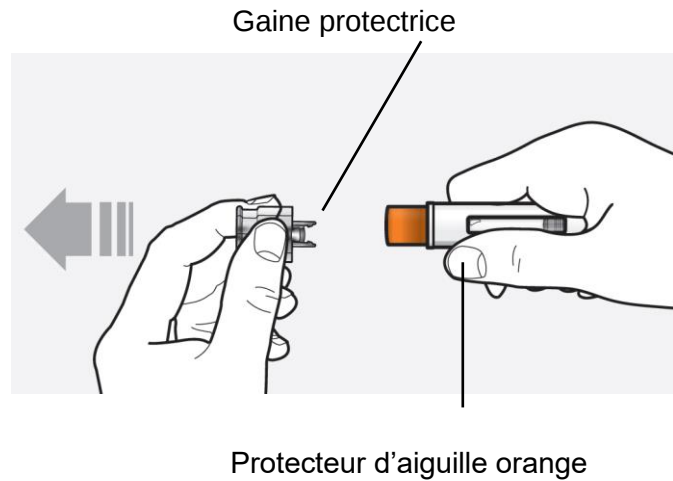
- **Ne pas** toucher à la zone nettoyée avant l'injection.



Étape 6 – Retirer le capuchon

Tenir le corps de l'auto-injecteur d'une main et retirer le capuchon transparent de l'autre main avec précaution, d'un seul coup. **Ne pas** retirer le capuchon en le tournant. Le protecteur d'aiguille orange est maintenant exposé et l'aiguille se trouve à l'intérieur.

- Jeter le capuchon transparent.
- **Ne pas** toucher l'aiguille ni pousser sur le protecteur d'aiguille orange avec votre doigt.
- **Ne pas** replacer le capuchon sur l'auto-injecteur. Cela pourrait déclencher la sortie prématurée du médicament ou endommager l'auto-injecteur.

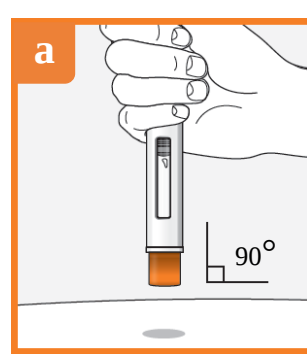
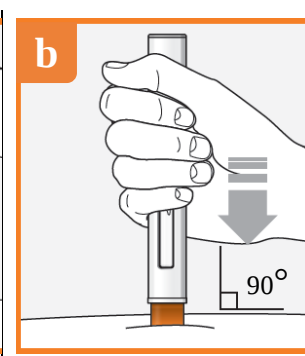
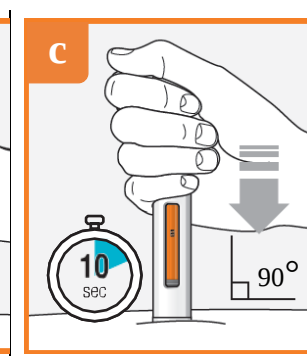
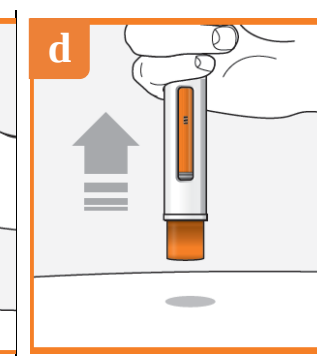


Étape 7 – Injecter WAINUA

Injecter WAINUA à l'aide de l'auto-injecteur en suivant les étapes illustrées aux figures **a**, **b**, **c** et **d**.

Pendant l'injection, appuyer sur l'auto-injecteur et le maintenir enfoncé pendant 10 secondes, jusqu'à ce que le piston orange remplisse la fenêtre de visualisation. Vous entendrez un premier «clac» au début de l'injection et peut-être un deuxième «clac» pendant l'injection. C'est normal.

Ne pas bouger ni changer la position de l'auto-injecteur une fois l'injection commencée.

			
Positionner l'auto-injecteur. - Placer le protecteur d'aiguille orange à plat contre la peau (angle de 90 degrés). - S'assurer que la fenêtre de visualisation est visible.	Appuyer fermement et maintenir l'auto-injecteur enfoncé. - Vous entendrez un premier «clac» qui vous indiquera que l'injection a débuté. - Le piston orange se déplacera vers le bas de la fenêtre de visualisation.	Maintenir fermement enfoncé pendant environ 10 secondes. - Vérifier que le piston orange remplit la fenêtre de visualisation. - Vous pourriez entendre un deuxième «clac» pendant l'injection.	Une fois l'injection terminée, tirer l'auto-injecteur en ligne droite. Le protecteur d'aiguille orange glissera vers le bas et se verrouillera en place sur l'aiguille.

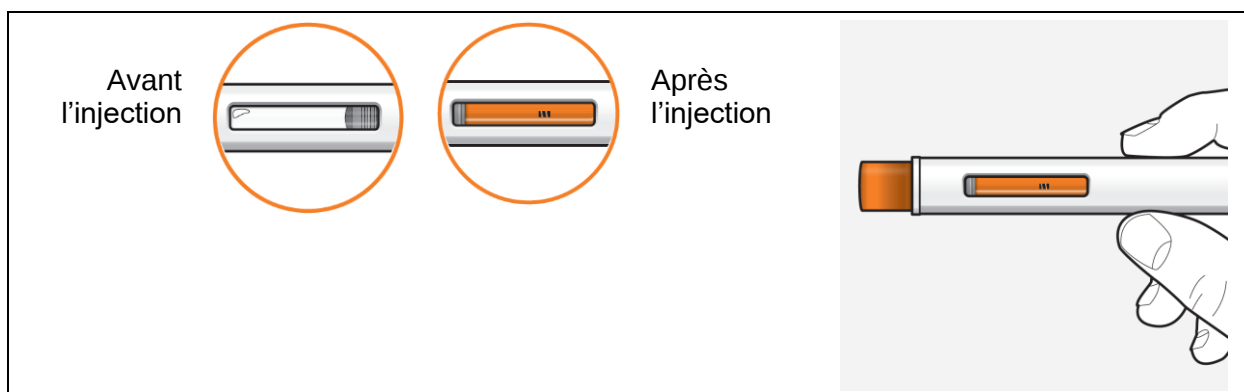
Étape 8 – Vérifier la fenêtre de visualisation

Vérifier la fenêtre de visualisation pour s'assurer que tout le médicament a été injecté.

Si le piston orange ne remplit pas la fenêtre de visualisation, vous n'avez peut-être pas reçu la dose complète.

Si cela se produit ou si tout autre problème survient, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

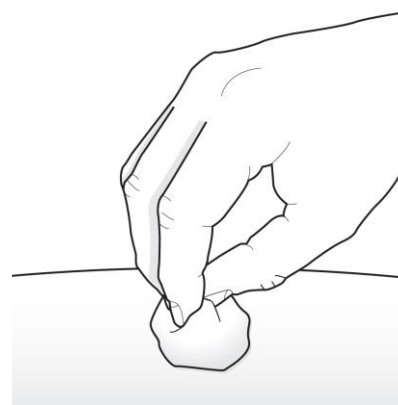
Ne pas réutiliser l'auto-injecteur.



Étape 9 – Vérifier le point d'injection

Il peut y avoir une petite quantité de sang ou de liquide au point d'injection. C'est normal.

Au besoin, appuyer sur la zone avec un tampon d'ouate ou de gaze et appliquer un petit pansement..



Étape 10 – Jeter l'auto-injecteur après son utilisation

Placer l'auto-injecteur dans un **contenant pour objets pointus et tranchants** tout de suite après son utilisation.

Ne pas jeter l'auto-injecteur dans les ordures ménagères.



Directives concernant la mise au rebut

Jeter le contenant plein selon les directives de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien.

Ne pas jeter le contenant pour objets pointus et tranchants dans les ordures ménagères.

Ne pas recycler le contenant pour objets pointus et tranchants.

Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter le site www.astrazeneca.ca/fr ou appeler au 1-800-461-3787. Si vous avez d'autres questions, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

WAINUA[®] est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc. Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2025