

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼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

Redemplo 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält Plozasiran-Natrium entsprechend 25 mg Plozasiran in 0,5 mL Lösung.

Jeder Milliliter (mL) Lösung enthält 50 mg Plozasiran.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose bis gelbe Lösung mit einem pH-Wert von etwa 4,7–5,6 und einer Osmolalität von 320-380 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Redemplo wird angewendet als Ergänzung zu Ernährungsmaßnahmen zur Senkung des Triglyceridspiegels bei erwachsenen Patienten mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich der Patientenauswahlkriterien).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit FCS erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Patientenauswahl

Wenn die Anwendung von Redemplo in Betracht gezogen wird, muss die FCS-Diagnose des betroffenen Patienten entweder durch genetische Tests oder durch das Vorhandensein der folgenden klinischen Kriterien gesichert sein: Triglycerid(TG)-Nüchternwerte ≥ 10 mmol/L (≥ 880 mg/dL), die auf eine lipidsenkende Standardtherapie nicht ansprechen, sowie mindestens eines der folgenden: akute Pankreatitis in der Vorgeschichte, die nicht durch Alkohol oder Cholelithiasis verursacht wurde, wiederholte Krankenhausaufenthalte wegen starker Abdominalschmerzen ohne andere erklärbare Ursache in der Vorgeschichte, Pankreatitis im Kindesalter in der Vorgeschichte oder durch Hypertriglyceridämie verursachte Pankreatitis in der familiären Vorgeschichte.

Dosierung

Die empfohlene Plozasiran-Dosis beträgt 25 mg als einmalige subkutane Injektion alle 3 Monate.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte Plozasiran so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollte die Dosierung alle 3 Monate ab der letzten verabreichten Dosis fortgesetzt werden.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 60 bis < 90 mL/min) oder mittelschwerer (eGFR ≥ 30 bis < 60 mL/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Plozasiran wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR < 30 mL/min) nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit einer Erhöhung der Aspartataminotransferase (AST) über dem oberen Normwert ($> \text{ULN}$) und einem Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$ oder einem Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times \text{ULN}$ und einem beliebigen AST-Wert ist keine Dosisanpassung erforderlich. Plozasiran wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht und darf bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt. Es darf nicht intramuskulär oder intravenös angewendet werden.

Jede Fertigspritze ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die erste Injektion durch den Patienten selbst oder eine Pflegeperson ist unter Anleitung einer entsprechend qualifizierten medizinischen Fachperson zu erfolgen.

Als Injektionsstellen geeignet sind der Oberarm (bei Verabreichung durch eine Pflegeperson), Oberschenkel und Bauch (außer in einem Radius von 5 cm um den Nabel). Dieses Arzneimittel darf nicht in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut empfindlich, gerötet, verhärtet oder verletzt ist oder Blutergüsse, Narben oder Dehnungstreifen aufweist. Dieses Arzneimittel darf nicht in denselben Bereich injiziert werden, in den andere Arzneimittel injiziert werden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Detaillierte Anwendungshinweise sind am Ende der Packungsbeilage angegeben.

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

Hyperglykämie

Daten deuten darauf hin, dass Plozasiran bei einigen Patienten den Blutglukosewert erhöhen kann. In den placebokontrollierten Studien (siehe Abschnitt 4.8) traten Hyperglykämien unter Plozasiran bei

mehr Patienten als unter Placebo auf. Bei einigen Patienten mit Diabetes oder einem erhöhten Diabetesrisiko kann eine Hyperglykämie auftreten, die eine diabetesspezifische Behandlung erfordert. Diese Patienten sollten gemäß den nationalen Leitlinien klinisch und biochemisch überwacht werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Plozasiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Plozasiran während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Plozasiran/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es liegen keine Informationen darüber vor, ob Plozasiran/Metaboliten beim Tier in die Milch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die menschliche Fertilität vor. Plozasiran hatte keinen Einfluss auf die Fertilität bei Ratten. Die bei Affen und Ratten gewonnenen Daten weisen insgesamt darauf hin, dass die klinische Relevanz der bei einer Untergruppe der männlichen Affen festgestellten geringeren Gewichte der Fortpflanzungsorgane unwahrscheinlich ist und dass das Risiko einer Beeinträchtigung der männlichen Fertilität und der Entwicklung der Fortpflanzungsorgane beim Menschen gering ist (siehe Abschnitt 5.3).

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

Plozasiran 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 sind Hyperglykämie (12,8 %), Kopfschmerzen (6,8 %), Übelkeit (4,7 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (4,7 %).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren Hyperglykämie (0,7 %) und Urtikaria (0,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Behandlung mit 25 mg Plozasiran in drei placebokontrollierten klinischen Studien (zwei Phase-II-Studien mit Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hypertriglyceridämie sowie eine Phase-III-Studie mit Patienten mit FCS) berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie ^a	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Leber und Gallenerkrankungen	Lebererkrankung (ALT erhöht, AST erhöht)	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ^a	Häufig

ALT = Alaninaminotransferase, AST = Aspartataminotransferase

^a Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperglykämie

Hyperglykämie trat in den placebokontrollierten Studien bei 12,8 % der mit Plozasiran behandelten Patienten und bei 9,8 % der Patienten in der Placebogruppe auf. Der Anteil der Patienten in jeder Gruppe, welche die Behandlung aufgrund von Hyperglykämie abbrachen, betrug 1,4 % bei den mit Plozasiran behandelten Patienten und 0 % bei den Patienten in der Placebogruppe. Zu den Hyperglykämie-Ereignissen bei mit Plozasiran behandelten Patienten zählten Glukose im Blut erhöht (1,4 %), Diabetes mellitus (1,4 %), glykosyliertes Hämoglobin erhöht (4,1 %), Hyperglykämie (1,4 %) und Diabetes mellitus Typ 2 (5,4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktion an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten in den placebokontrollierten Studien bei 4,7 % der mit Plozasiran behandelten Patienten und bei 1,2 % der Patienten in der Placebogruppe auf. Alle diese Nebenwirkungen waren leicht. Kein Patient brach die Behandlung ab oder erforderte aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle Änderungen oder zeitliche Verschiebungen der Dosierung. Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle bei mit Plozasiran behandelten Patienten gehörten Erythem (0,7 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (2,7 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (1,4 %). Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle war nach der ersten Dosis am höchsten und nahm bei den folgenden Dosen ab.

Laboruntersuchungen

Erhöhte Lebertransaminasen

In klinischen Studien der Phase II und III traten bei Patienten unter Behandlung mit Plozasiran häufiger Erhöhungen der Lebertransaminasen im Serum $> ULN$ auf als in der Placebogruppe.

Asymptomatische, vorübergehende Erhöhungen der ALT- und AST-Werte $> 3 \times \text{ULN}$ traten bei 1,5 % bzw. 0,7 % der mit Plozasiran behandelten Teilnehmer auf. Diese Erhöhungen überschritten den Grenzwert von $> 5 \times \text{ULN}$ nicht und erforderten weder eine Dosisanpassung noch einen Behandlungsabbruch.

LDL-C-Werte

Die Behandlung mit Plozasiran kann zu einem Anstieg des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) führen. In klinischen Studien stieg der mediane LDL-C-Wert von etwa 0,55 mmol/L zur Baseline auf 1,0–1,1 mmol/L nach 10 Monaten, wobei sich die Werte danach im Allgemeinen stabilisierten.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Phase-I-Studien wurden Dosen von bis zu 100 mg Plozasiran (das 4-Fache der empfohlenen Dosis) angewendet, ohne dass Sicherheitsbedenken aufkamen. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Plozasiran-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient symptomatisch behandelt werden, und bei Bedarf sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: lipidmodifizierende Mittel, andere lipidmodifizierende Mittel, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

Plozasiran ist eine kleine interferierende RNA (small interfering RNA bzw. siRNA, doppelsträngiges Oligonukleotid), die mit N-Acetylgalactosamin konjugiert ist, um den Transport zu und die Aufnahme durch Hepatozyten zu erleichtern. In Hepatozyten baut Plozasiran die mRNA für Apolipoprotein C3 (APOC3) selektiv durch den RNA-Interferenzmechanismus ab, was zu einem reduzierten APOC3-Proteinspiegel in Leber und Serum führt. Dadurch wiederum erhöht sich die Aktivität der Lipoproteinlipase und die Aufnahme TG-reicher Lipoproteinreste durch Hepatozyten, was zu einer Senkung der TG-Werte im Serum führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der Studie PALISADE senkte die Verabreichung von 25 mg Plozasiran alle 3 Monate bei Patienten mit FCS die Werte für APOC3, TG, Non-High-Density-Cholesterin (Non-HDL-C) und Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL-C) (siehe auch nachstehend unter „Klinische Wirksamkeit“) und erhöhte das HDL-C und das LDL-C. Das LDL-C blieb bei den meisten Patienten im Normbereich. Die mediane Reduktion der Nüchternwerte des APOC3-Proteins und der Triglyceride im Serum in Monat 1 betrug 95 % bzw. 85 %, was darauf hindeutet, dass nach der ersten Dosis ein pharmakodynamischer Steady-State erreicht wird.

Kardiale Elektrophysiologie

Plozasiran in einer Dosis von 100 mg (dem 4-Fachen der empfohlenen Dosis) hatte keine Verlängerung des QT-Intervalls in klinisch relevantem Ausmaß zur Folge.

Klinische Wirksamkeit

Studie PALISADE bei Patienten mit FCS

PALISADE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie mit 75 erwachsenen Patienten mit FCS, die eine fettarme Ernährung einhielten. Patienten ≥ 18 Jahren erhielten 4 einzelne subkutane Injektionen von 25 mg Plozasiran (N = 23), 50 mg Plozasiran (N = 22) oder Placebo (N = 19) im Abstand von 3 Monaten. An der Studie nahmen Patienten mit der Diagnose FCS und einem TG-Nüchternwert ≥ 10 mmol/L (≥ 880 mg/dL) teil, die auf eine lipidsenkende Standardtherapie nicht ansprachen.

Eine FCS-Diagnose war definiert als Patienten mit einem TG-Nüchternwert $> 11,3$ mmol/L (> 1000 mg/dL) in der Vorgeschichte und entweder:

- Einem bestätigenden Gentest (N = 41 [54,7 %]) oder nachgewiesener niedriger Lipoproteinlipase(LPL)-Aktivität; oder
- Klinisch diagnostiziertem FCS (N = 34 [45,3 %]) mit entweder einer akuten Pankreatitis in der Vorgeschichte, die nicht durch Alkohol oder Cholelithiasis verursacht wurde, wiederholten Krankenhausaufenthalten wegen starker Abdominalschmerzen ohne andere erklärbare Ursache in der Vorgeschichte, Pankreatitis im Kindesalter in der Vorgeschichte oder durch Hypertriglyceridämie verursachte Pankreatitis in der familiären Vorgeschichte.

Das mittlere Alter betrug 46 Jahre, wobei in der mit 50 mg Plozasiran behandelten Gruppe mehr Patienten im Alter von < 50 Jahre waren (83,3 %) als in der mit 25 mg Plozasiran behandelten Gruppe oder in der Placebo-Gruppe (57,7 % bzw. 56,0 %). Die Zahl der Patienten ≥ 65 Jahre betrug 9 (12 %) und die der Patienten ≥ 75 Jahre betrug 2 (3 %). Ungefähr die Hälfte der Patienten in jeder Behandlungsgruppe war männlich. Die meisten Patienten waren weiß (73,3 %) oder asiatisch (21,3 %). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug $25,5$ kg/m²; 53,3 % der Teilnehmenden waren übergewichtig (BMI ≥ 25 kg/m²). Die Zahl der Patienten mit genetisch bestätigtem FCS betrug 41 und bei 34 Patienten lag keine genetische Bestätigung des FCS vor. Die Patienten, die Plozasiran erhielten, repräsentierten fünf Varianten: APOA5 – 2,3 %, APOC2 – 2,3 %, GPIIIBP1 – 9,1 %, LMF1 – 6,8 %, LPL – 81,8 %. Bei insgesamt 89,3 % der Patienten war bereits eine Pankreatitis-Episode aufgetreten. Die Anteile der Patienten unter TG-senkender Therapie zur Baseline waren wie folgt: 66,7 % erhielten Fibrate, 29,3 % Icosapentethyl, Omega-3-Fettsäure oder Fischöl und 45,3 % Statine.

Die meisten Patienten erhielten alle 4 planmäßigen Dosen; 24 Patienten (92,3 %) in der mit 25 mg Plozasiran behandelten Gruppe, 22 Patienten (91,7 %) in der mit 50 mg Plozasiran behandelten Gruppe und 19 Patienten (76,0 %) in der Placebogruppe.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mediane prozentuale Veränderung der Nüchtern-TGs gegenüber Baseline nach 10 Monaten. In Monat 10 war bei Anwendung von Plozasiran in der empfohlenen Dosis von 25 mg der mediane TG-Nüchternwert statistisch signifikant verringert (siehe Tabelle 2). Die TG-senkende Wirkung von 50 mg Plozasiran hatte keinen therapeutischen Nutzen gegenüber der empfohlenen Dosis von 25 mg.

In der Studie PALISADE führte die Verabreichung von 25 mg Plozasiran alle 3 Monate bei Patienten mit FCS zu einer signifikanten Senkung des medianen Nüchternspiegels von APOC3-Protein im Serum um 93 % ($p < 0,0001$).

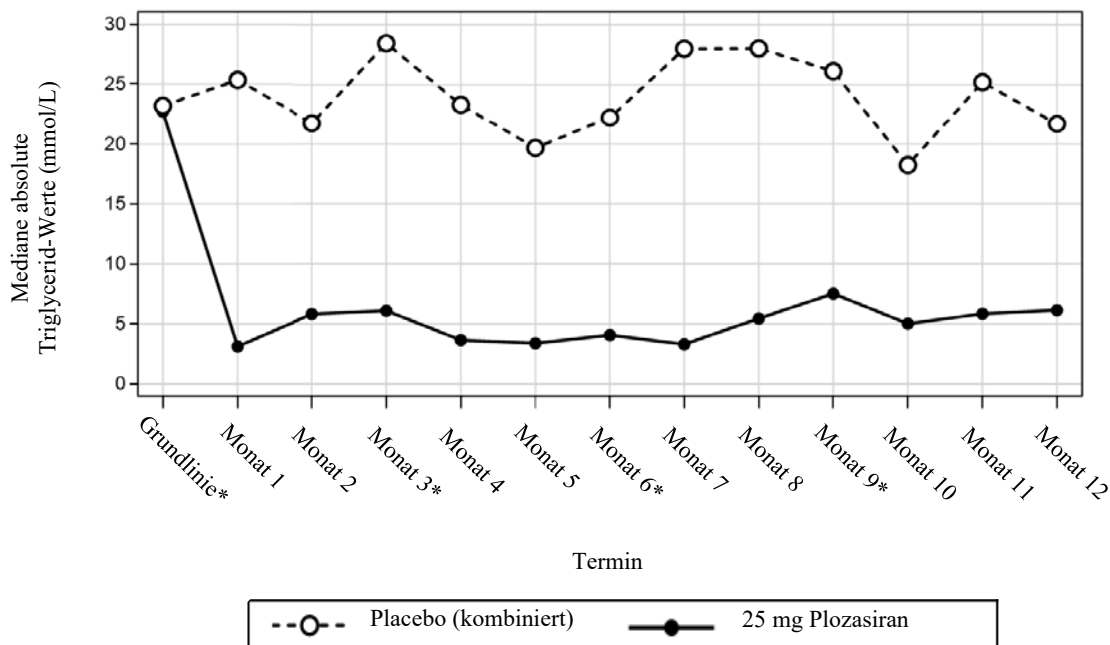
Die bei den mit Plozasiran behandelten Patienten beobachteten Senkungen der TG-Werte waren bereits in Monat 1 (erste Messung nach Baseline) zu beobachten und blieben während der zwölfmonatigen Behandlungsdauer in der Studie PALISADE mit relativ geringen Schwankungen zwischen Spitzen- und Talspiegel konstant (siehe Abbildung 1). Die während des Behandlungszeitraums zu mehreren Zeitpunkten erreichten mittleren TG-Werte lagen unter dem anerkannten Grenzwert von $5,7$ mmol/L (500 mg/dL) für ein erhöhtes Risiko einer akuten Pankreatitis (siehe Abbildung 1).

Tabelle 2: Mediane Unterschiede der prozentualen Veränderung der TG-Nüchternwerte und von APOC3 gegenüber Baseline bei Patienten mit FCS in Monat 10 in der Studie PALISADE

Behandlungsgruppe	Placebo	Plozasiran 25 mg
TG zur Baseline (mmol/L)		
N	25	26
Median	23,2	22,7
TG in Monat 10 (mmol/L)		
N	19	24
Median	18,2	5,0
Mediane prozentuale Veränderung des TG-Nüchternwerts in Monat 10 gegenüber Baseline		
Differenz zu Placebo		-58,7
95%-KI		-89,6; -27,9
p-Wert		p < 0,0001
Mediane prozentuale Veränderung des APOC3-Nüchternwerts in Monat 10 gegenüber Baseline		
Differenz zu Placebo	-1,3	-93,0
95%-KI		-108,3; -72,7
p-Wert		p < 0,0001

APOC3 = Apolipoprotein C3; KI = Konfidenzintervall; FCS = familiäres Chylomikronämie-Syndrom; TG = Triglycerid.

Abbildung 1: Mediane absolute Triglycerid-Nüchternwerte bei Patienten mit FCS in der Studie PALISADE



Anzahl der Teilnehmenden bei dem Besuchstermin

Placebo (kombiniert)	25	24	23	23	23	23	22	23	22	19	19	18	19
25 mg Plozasiran	26	25	25	25	24	24	24	24	25	25	24	22	24

* Entsprechend dem Dosierungsplan in PALISADE.

Eine vorab festgelegte Teilgruppenanalyse von Patienten mit genetisch bestätigtem versus klinisch diagnostiziertem FCS ergab, dass das TG-Ansprechen auf Plozasiran bei den Patienten, unabhängig von ihren bestätigten genetischen Merkmalen, ähnlich war.

Bei den Patienten mit Messung des TG-Nüchternwerts in Monat 10 war bei allen Patienten in der mit 25 mg Plozasiran behandelten Gruppe eine Reduzierung gegenüber Baseline und bei etwa 80 % der Patienten eine Reduzierung um mindestens > 50 % gegenüber Baseline zu verzeichnen. Darüber hinaus bewirkten die kombinierten Dosen von 25 mg und 50 mg Plozasiran im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduzierung der Inzidenz einer akuten Pankreatitis (Odds Ratio 0,169; $p = 0,0292$). Die Wahrscheinlichkeit einer akuten Pankreatitis war in den kombinierten Plozasiran-Gruppen im Vergleich zur Placebogruppe um 83 % niedriger, wobei 7 Pankreatitis-Ereignisse bei 5 Teilnehmenden (20 %) in der Placebogruppe auftraten und 2 Pankreatitis-Ereignisse bei 2 Teilnehmenden (4 %) in den kombinierten Plozasiran-Gruppen.

Offene Verlängerungsstudie (OLE) der Studie PALISADE bei Patienten mit FCS

Von den 64 Patienten, welche die 12-monatige randomisierte Studienbehandlung abgeschlossen hatten, wurden 62 (97 %) in den OLE-Zeitraum aufgenommen. Von diesen Patienten erhielten 18 (29 %) Placebo (Placebo-/Plozasiran-Gruppe) und 44 (71 %) Plozasiran (Plozasiran-/Plozasiran-Gruppe) während des randomisierten Zeitraums.

Erwartungsgemäß waren die medianen absoluten Triglycerid-Nüchternwerte bei OLE-Baseline (Monat 12) bei Patienten, die im randomisierten Zeitraum Placebo erhalten hatten (Placebo-/Plozasiran-Gruppe, 23,76 mmol/L [2 103 mg/dL]), höher als in der Plozasiran-/Plozasiran-Gruppe (6,31 mmol/L [558 mg/dL]). Es ist zu beachten, dass bei Patienten in der Placebo-/Plozasiran-Gruppe die medianen TG-Werte nach dem ersten Monat der Plozasiran-Behandlung bereits auf ein ähnliches Niveau wie in der Plozasiran-/Plozasiran-Gruppe gefallen waren (Monat 13; 3,67 mmol/L [325 mg/dL; -87,96 %] und 6,0 mmol/L [531 mg/dL; -75,23 %] in der Placebo-/Plozasiran- bzw. Plozasiran-/Plozasiran-Gruppe). Unter Berücksichtigung der erwarteten Variabilität der TG-Nüchternwerte und der Talwert-Messungen blieben diese Reduktionen bis Monat 18 des OLE-Zeitraums bestehen.

Immunogenität

In der PALISADE-Studie entwickelte keiner der 50 Patienten mit FCS, die über einen Zeitraum von 12 Monaten mit Plozasiran behandelt wurden, durch die Behandlung induzierte oder durch die Behandlung vermehrte Anti-Drug-Antikörper (ADA). Es gab keine Hinweise darauf, dass sich die Pharmakodynamik oder Wirksamkeit von Plozasiran im Laufe der Zeit nach mehrmaliger Gabe von Plozasiran veränderte. Bei den mit Plozasiran behandelten Patienten wurden keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer systemischen Immunreaktion festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Plozasiran eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des familiären Chylomikronämie-Syndroms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger subkutaner Injektion von 25 mg Plozasiran betrug die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) 68,5 ng/mL. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der C_{\max} (T_{\max}) betrug 6 Stunden.

Plozasiran wurde in den klinischen Studien nicht intravenös verabreicht, daher liegen keine Daten zur absoluten Bioverfügbarkeit beim Menschen vor. Nach subkutaner Verabreichung an Cynomolgus-Affen wurde die absolute Bioverfügbarkeit von Plozasiran auf 40 % geschätzt.

Verteilung

Nach mehrmaliger subkutaner Injektion von 25 mg Plozasiran wird das Arzneimittel in der terminalen Phase der Elimination mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen (V_z/F) von 146 L im Plasma und extrazellulären Körperwasser verteilt. Im systemischen Kreislauf wird Plozasiran hauptsächlich in die Leber verteilt. Im Plasma hat Plozasiran einen ungebundenen Anteil von 22 %.

In-vitro-Studien lassen den Schluss zu, dass Plozasiran kein Substrat, Inhibitor oder Induktor von Transportern ist. Daher ist nicht zu erwarten, dass Wechselwirkungen zwischen Plozasiran und Transportern auftreten, die sich auf das Arzneimittel auswirken.

Biotransformation

Plozasiran wird hauptsächlich durch Nukleasen in der Leber zu kürzeren Oligonukleotiden unterschiedlicher Länge metabolisiert. *In-vitro*-Studien lassen den Schluss zu, dass Plozasiran kein Substrat von Cytochrom-P450(CYP450)-Enzymen ist.

In-vitro-Studien lassen den Schluss zu, dass Plozasiran kein Substrat, Inhibitor oder Induktor von CYP450-Enzymen ist. Daher ist nicht zu erwarten, dass Wechselwirkungen zwischen Plozasiran und CYP450-Enzymen auftreten, die sich auf das Arzneimittel auswirken.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Plozasiran im Plasma beträgt ungefähr 3 – 4 Stunden. Die mittlere scheinbare systemische Clearance beträgt 33,8 L/h. Etwa 16–19 % der Plozasiran-Dosis werden im Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Plozasiran wies nach mehrmaliger subkutaner Injektion eine zeitlich invariante Pharmakokinetik auf. Nach Gabe mehrerer Dosen stiegen die Plasmaspiegel von Plozasiran (C_{max} , AUC_{0-t} und AUC_{0-inf}) im Dosisbereich von 10–50 mg proportional zur Dosis an.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Plozasiran ist in Hepatozyten aktiv und weist eine verlängerte pharmakodynamische Aktivität auf, die von seinem pharmakokinetischen Profil im Plasmakompartiment unabhängig ist. Die lange Wirkdauer liegt über der Plasmaeliminationshalbwertszeit von 3 – 4 Stunden. Das pharmakodynamische Ansprechen ist bei der empfohlenen Dosis von 25 mg Plozasiran alle 3 Monate wahrscheinlich gesättigt.

Immunogenität

In der PALISADE-Studie entwickelte keiner der 50 Patienten mit FCS, die über einen Zeitraum von 12 Monaten mit Plozasiran behandelt wurden, durch die Behandlung induzierte oder durch die Behandlung vermehrte Anti-Drug-Antikörper (ADA). Es gab keine Hinweise darauf, dass sich die Pharmakokinetik von Plozasiran im Laufe der Zeit nach mehrmaliger Gabe von Plozasiran veränderte.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In einer populationspharmakokinetischen Analyse mit Daten von gesunden erwachsenen Teilnehmenden und Patienten (N = 146); Alter 65–74 Jahre (N = 16); Alter 75–85 Jahre (N = 4), wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Plozasiran in Abhängigkeit vom Alter festgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

In einer populationspharmakokinetischen Analyse mit Daten von 23 Patienten mit leichter (eGFR \geq 60 bis $<$ 90 mL/min) und 4 Patienten mit mittelschwerer (eGFR \geq 30 bis $<$ 60 mL/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Plozasiran festgestellt. Plozasiran wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder terminaler Niereninsuffizienz (eGFR \geq 30 mL/min) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsbeeinträchtigung

In einer populationspharmakokinetischen Analyse bei 4 Patienten mit einer AST-Erhöhung $>$ ULN bei einem Gesamtbilirubin \leq ULN oder einem Gesamtbilirubin-Wert $>$ 1,0 bis $1,5 \times$ ULN und jeglichem AST-Wert wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Plozasiran festgestellt. Plozasiran wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Körpergewicht, BMI

Die Plasmakonzentrationen von Plozasiran (C_{\max} und AUC) sind bei Patienten mit höherem Körpergewicht oder BMI in der Regel niedriger, ohne dass die Wirksamkeit der Behandlung reduziert ist. Daher wird keine Dosisanpassung bei schwereren Patienten empfohlen.

Geschlecht, Ethnie, ethnische Zugehörigkeit

In einer populationspharmakokinetischen Analyse, die Daten von 65 weiblichen (44,5 %) und 81 männlichen (55,5 %) Personen unterschiedlicher Ethnie (67,1 % Weiße, 11,0 % Schwarze, 9,6 % Asiaten, 2,1 % Ureinwohner Hawaiis oder der Pazifikinseln und 10,3 % multiethnisch oder nicht bekannt) umfasste, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Plozasiran-Pharmakokinetik aufgrund von Geschlecht oder Ethnie bzw. ethnischer Zugehörigkeit festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde bei der hohen Dosis ein Anstieg der Zahl totgeborener Jungtiere und eine anschließende Verringerung des Lebendgeburtenindex festgestellt, wobei beim NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) vor der Entwöhnung und maternal/postnatal ein 3,1-facher bzw. 31-facher Sicherheitsabstand nach Anpassung auf die Körperoberfläche (BSA) bestand.

Es liegen keine Informationen darüber vor, ob Plozasiran oder seine Metaboliten beim Tier in die Milch ausgeschieden werden.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden bei der hohen Dosis benigne hepatozelluläre Adenome sowie in geringer Inzidenz Karzinome festgestellt. Die Sicherheitsabstände am NOAEL betragen das 10- bzw. 16-Fache, basierend auf der Körperoberfläche (BSA), und das 60- bzw. 53-Fache, basierend auf der AUC (area under the curve, Fläche unter der Kurve), für männliche bzw. weibliche Tiere. Obwohl die Relevanz für den Menschen nicht bekannt ist, ist das Risiko aufgrund der hohen Sicherheitsabstände wahrscheinlich niedrig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
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

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Kann das Arzneimittel einmalig für einen Zeitraum von bis zu 30 Tagen bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) gelagert werden.

Das Entsorgungsdatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden (d. h. bis zu 30 Tage nach dem Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank).

Das Arzneimittel ist zu entsorgen, wenn es nicht innerhalb von 30 Tagen bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur oder bis zum auf dem Umkarton aufgedruckten Verfallsdatum verwendet wird (je nachdem, welches Datum früher eintritt).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzel dosis-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit Brombutylstopfen und Nadel mit Nadelschutz. Jede Fertigspritze enthält 0,5 mL Injektionslösung.

Die Packungsgröße ist 1 Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel sollte vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung sollte klar und farblos bis gelb sein. Wenn die Lösung trüb ist oder sichtbare Partikel enthält, darf der Inhalt nicht injiziert werden und das Arzneimittel muss an die Apotheke zurückgegeben werden.

Die Fertigspritze sollte vor der Injektion Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) annehmen. Sie sollte mindestens 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank (2 °C – 8 °C) genommen werden. Es sollten keine anderen Erwärmungsmethoden (z. B. heißes Wasser oder Mikrowelle) verwendet werden.

Jede Fertigspritze darf nur einmal verwendet werden und muss anschließend gemäß den vor Ort geltenden Vorschriften in einem Kanülenabwurfbehälter entsorgt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited
One Spencer Dock
North Wall Quay
Dublin 1
D01 X9R7
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2041/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Mias Pharma Limited
Suite 1 – First Floor
Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13 WC83
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Redemplo 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Plozasiran

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält Plozasiran-Natrium entsprechend 25 mg Plozasiran in 0,5 mL Lösung. Jeder (mL) Lösung enthält 50 mg Plozasiran.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung.

Einmalgebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Datum der Entsorgung (bei Aufbewahrung bei 15 °C – 25 °C): ___/___/___

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited
One Spencer Dock
North Wall Quay
Dublin 1
D01 X9R7
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2041/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Redemplo

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Redemplo 25 mg Injektion
Plozasiran
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 mL

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Redemplo 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Plozasiran

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Redemplo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Redemplo beachten?
3. Wie ist Redemplo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Redemplo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise für den Gebrauch

1. Was ist Redemplo und wofür wird es angewendet?

Redemplo enthält den Wirkstoff Plozasiran. Es wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer Erkrankung mit der Bezeichnung familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS) angewendet. FCS verursacht einen abnormal hohen Spiegel der als „Triglyceride“ bezeichneten Fette im Blut. Dies kann zu einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse, und infolgedessen zu starken Bauchschmerzen führen.

Redemplo wird zusammen mit einer eingeschränkten, sehr fettarmen Ernährung angewendet, um den erhöhten Triglyceridspiegel im Blut zu senken.

Plozasiran hemmt die Bildung des Proteins Apolipoprotein C3 (APOC3) in der Leber, welches den Fettabbau verlangsamt. Dadurch kann der Körper den Triglyceridspiegel im Blut senken.

Es ist wichtig, dass Sie die sehr fettarme Ernährung beibehalten und die Anwendung aller anderen lipid- bzw. fettsenkenden Arzneimittel, die Ihr Arzt Ihnen während der Behandlung mit Redemplo verschrieben hat, fortsetzen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Redemplo beachten?

Redemplo darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Plozasiran (den Wirkstoff) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Redemplo anwenden, wenn Sie Diabetes haben oder bei Ihnen ein Risiko für die Entwicklung von Diabetes besteht.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie Redemplo nicht an, wenn Sie unter 18 Jahre alt sind. Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Anwendung von Redemplo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben, oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen keine Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Wenden Sie Redemplo daher während der Schwangerschaft nicht an, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Redemplo in die Muttermilch übergeht. Es wird empfohlen, das Stillen mit Ihrem Arzt zu besprechen, um herauszufinden, was für Sie und Ihr Kind am besten ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Redemplo sich auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirkt.

Redemplo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Redemplo anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie erhalten Redemplo nur, wenn Ihr Arzt bei Ihnen die Diagnose FCS bestätigt hat.

Redemplo ist als Injektion erhältlich, die unter die Haut (subkutan) verabreicht wird. Die Injektion kann in den Oberarm (wenn sie von einer Pflegeperson verabreicht wird), in den Oberschenkel oder in die Bauchdecke erfolgen, wobei ein Radius von 5 cm um den Bauchnabel herum zu vermeiden ist.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Injektion von 25 mg alle 3 Monate.

Sie oder Ihre Pflegeperson werden gemäß den Anweisungen am Ende dieser Packungsbeilage in die Anwendung von Redemplo eingewiesen. Bei der ersten Anwendung des Arzneimittels werden Sie von einer qualifizierten medizinischen Fachperson angeleitet und aufmerksam überwacht.

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels ist es außerdem wichtig, dass Sie die Gebrauchshinweise am Ende dieser Packungsbeilage lesen, verstehen und genau befolgen.

Wenn Sie eine größere Menge von Redemplo angewendet haben, als Sie sollten

In dem höchst unwahrscheinlichen Fall, dass Sie oder jemand anderes versehentlich zu viel Arzneimittel injizieren (Überdosis), suchen Sie dringend ärztliche Hilfe auf.

Wenn Sie die Anwendung von Redemplo vergessen haben

Wenn Sie Ihre Dosis von Redemplo versäumt haben, spritzen Sie die nächste Dosis so bald wie möglich und setzen Sie die Behandlung alle 3 Monate ab dem Datum Ihrer letzten Injektion fort. Spritzen Sie nicht die doppelte Dosis, um eine versäumte Dosis auszugleichen.

Wenn Sie die Anwendung von Redemplo abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Redemplo nur in Absprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- erhöhte Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Schmerzen, Juckreiz, Schwellung oder Rötung an der Injektionsstelle

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- erhöhte Leberenzyme im Blut (Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Redemplo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und dem Etikett der Fertigspritze nach „verw.bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Redemplo kann nach der Entnahme aus dem Kühlschrank bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) aufbewahrt werden. Wenn es nicht innerhalb von 30 Tagen angewendet wird, muss Redemplo entsorgt werden. Das Entsorgungsdatum muss auf dem Umkarton in dem dafür vorgesehenen Feld vermerkt werden (d. h. bis zu 30 Tage nach dem Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank), es darf jedoch nicht nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum liegen.

Redempro sollte als klare, farblose bis gelbe Lösung vorliegen. Wenn Sie Partikel in der Lösung bemerken oder wenn diese trüb ist, verwenden Sie sie nicht und bringen Sie sie in die Apotheke zurück.

Mischen Sie dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln.

Verwenden Sie jede Fertigspritze nur einmal und entsorgen Sie sie anschließend in einem Kanülenabwurfbehälter. Sprechen Sie mit Ihrem Apotheker über die Beschaffung eines Kanülenabwurfbehälters und wie Sie ihn entsorgen, wenn er voll ist.

Entsorgen Sie dieses Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Redempro enthält

- Der Wirkstoff ist Plozasiran. Jede Einzeldosis-Fertigspritze enthält Plozasiran-Natrium entsprechend 25 mg Plozasiran in 0,5 mL Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Redempro enthält Natrium“ für weitere Informationen).

Wie Redempro aussieht und Inhalt der Packung

Redempro ist eine Injektionslösung in einer Einzeldosis-Fertigspritze aus Glas mit einer Nadel, einem Nadelschutz und einem Kolbenstopfen. Die Lösung ist klar, farblos bis gelb.

Die Packungsgröße ist 1 Fertigspritze.

Pharmazeutischer Unternehmer

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited
One Spencer Dock
North Wall Quay
Dublin 1
D01 X9R7
Irland

Hersteller

Mias Pharma Limited
Suite 1 – First Floor
Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
D13 WC83
Irland

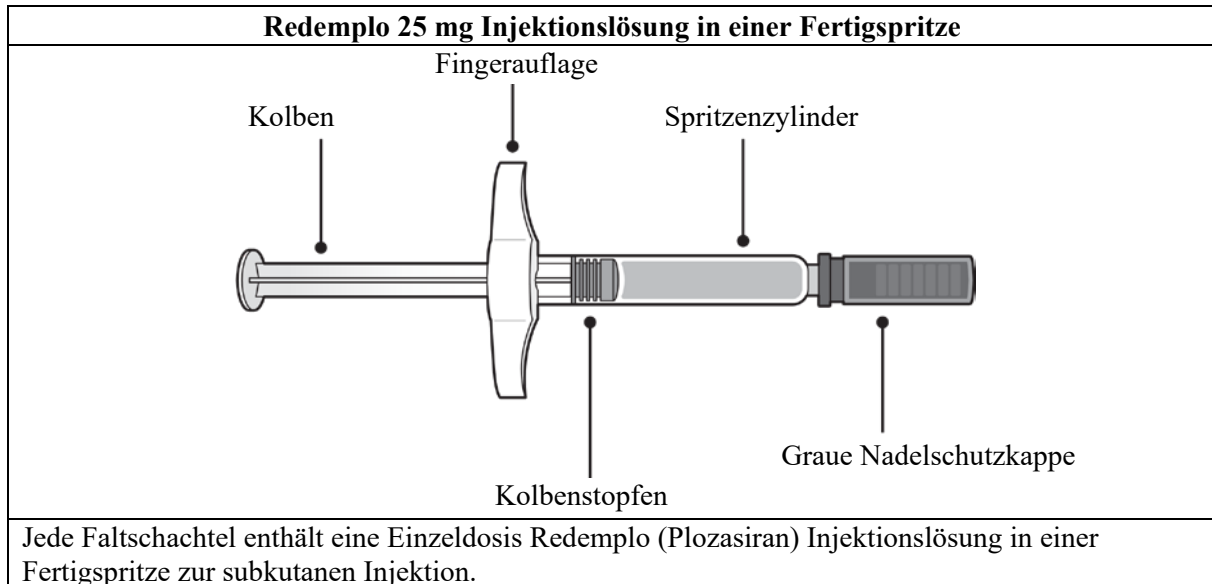
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

7. Hinweise für den Gebrauch

Diese „Hinweise für den Gebrauch“ enthalten Informationen zur Vorgehensweise für die Injektion von Redemplo.



Wichtige Hinweise, die Sie vor der Injektion von Redemplo beachten sollten

Redemplo ist nur zur subkutanen Injektion (Injektion direkt unter die Haut) bestimmt.

Lesen Sie diese „Hinweise für den Gebrauch“ jedes Mal, bevor Sie mit der Anwendung Ihrer Redemplo Fertigspritze beginnen. Möglicherweise sind neue Informationen enthalten. Diese Hinweise ersetzen nicht das Gespräch mit Ihrem Arzt, Apotheker oder medizinischem Fachpersonal über Ihre Erkrankung oder Ihre Behandlung. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Aufbewahrung von Redemplo

- Bewahren Sie die Redemplo Fertigspritze im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C auf. Nicht einfrieren.
- Redemplo kann nach der Entnahme aus dem Kühlschrank bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) aufbewahrt werden. Wenn es nicht innerhalb von 30 Tagen angewendet wird, muss Redemplo entsorgt werden. Das Entsorgungsdatum muss auf dem Umkarton in dem dafür vorgesehenen Feld vermerkt werden (d. h. bis zu 30 Tage nach dem Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank), es darf jedoch nicht nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum liegen.

Wenn das Arzneimittel nicht unter den oben genannten Bedingungen aufbewahrt wird, entsorgen Sie die Fertigspritze in einem Kanülenabwurfbehälter und verwenden Sie eine neue Fertigspritze.

Bewahren Sie die Redemplo Fertigspritze für Kinder unzugänglich auf.

Vorbereitung zur Injektion von Redemplo

Schritt 1: Alle für die Injektion benötigten Utensilien bereitlegen

Legen Sie die folgenden Utensilien auf eine saubere, gut beleuchtete und ebene Arbeitsfläche:

- 1 Redemplo Fertigspritze in der Faltschachtel
- Alkoholtupfer (nicht enthalten)
- Wattebausch oder Mullkompresse (zusätzlich erforderlich)
- Pflaster (zusätzlich erforderlich)
- Kanülenabwurfbehälter (zusätzlich erforderlich)

Schritt 2: Anwendung der Redemplo Fertigspritze vorbereiten

Zum Entfernen am
Spritzenzylinder
anfassen



Abbildung A



Abbildung B

- Öffnen Sie den Deckel der Faltschachtel, nehmen Sie die Spritze am Spritzenzylinder heraus und legen Sie sie auf eine ebene Fläche (siehe **Abbildung A**).
 - Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn das Sicherheitsiegel an der Faltschachtel beschädigt ist.
 - Fassen Sie die Fertigspritze **nicht** am Kolben oder an der Nadelschutzkappe an und ziehen Sie auch **nicht** am Kolben bzw. an der Nadelschutzkappe.
- **Überprüfen Sie das Verfalldatum („EXP“)** auf der Redemplo Fertigspritze.
 - **Nicht** verwenden, wenn das Verfalldatum („verw.bis“) oder das Entsorgungsdatum auf dem Faltschachtel überschritten ist.
- Warten Sie 30 Minuten, bis die Fertigspritze Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) angenommen hat, bevor Sie die Injektion vornehmen (siehe **Abbildung B**).
 - Versuchen Sie **nicht**, die Fertigspritze mit einer Wärmequelle wie heißem Wasser oder in einer Mikrowelle zu erwärmen.
 - Entfernen Sie die Nadelschutzkappe **erst dann** von der Fertigspritze, wenn Sie für die Injektion bereit sind.

Schritt 3: Arzneimittel und Spritze überprüfen



Abbildung C

Überprüfen Sie das Arzneimittel in der Fertigspritze (siehe **Abbildung C**).

- Das Arzneimittel sollte klar und farblos bis gelb sein.
 - Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn das Arzneimittel trüb ist oder Partikel enthält.
- Luftblasen in der Lösung sind normal.

Überprüfen Sie die Fertigspritze (siehe **Abbildung C**).

- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie an irgendeiner Stelle Risse aufweist oder defekt ist.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn die Nadelschutzkappe fehlt oder nicht sicher befestigt ist.
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist, da sie beschädigt sein könnte.

Bringen Sie die Fertigspritze in allen oben genannten Fällen in die Apotheke zurück.

Injektion von Redemplo

Schritt 4: Injektionsstelle auswählen

Oberarm nur für
Pflegerperson

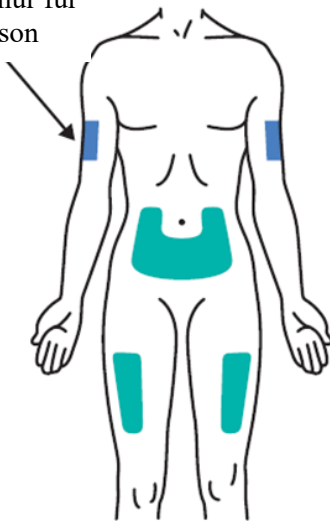


Abbildung D

Mögliche Stellen zur **Selbstinjektion** (siehe **Abbildung D**):

- Oberschenkel
- Bauchdecke mit Ausnahme eines 5 cm breiten Bereichs um den Bauchnabel herum.

Pflegerpersonen können auch die Außenseite des Oberarms verwenden (siehe **Abbildung D**).

Wählen Sie **keine** Stellen, an denen die Haut geschädigt (empfindlich, gerötet, verhärtet oder verletzt) ist oder Blutergüsse, Narben oder Dehnungsstreifen aufweist.

Injizieren Sie andere Arzneimittel **nicht** in dieselbe Stelle, in der Sie dieses Arzneimittel injizieren.

Schritt 5: Injektionsstelle reinigen

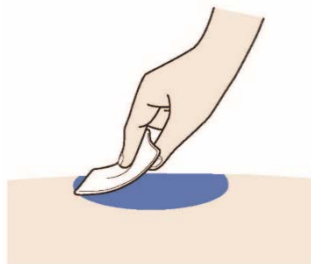
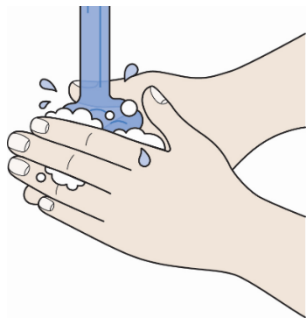


Abbildung E

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife (siehe **Abbildung E**).
- Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie Ihre Haut vor der Injektion trocknen (siehe **Abbildung E**).
 - Berühren Sie diese Hautstelle vor der Injektion **nicht** erneut.

Schritt 6: Nadelschutzkappe abnehmen

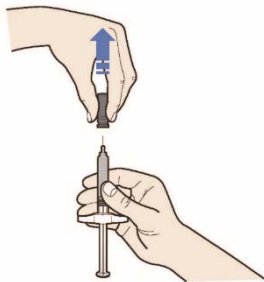


Abbildung F

- Halten Sie die Spritze am Spritzenzylinder so, dass die Nadel von Ihnen weg zeigt.
- Ziehen Sie die Nadelschutzkappe gerade und von Ihrem Körper weg ab (siehe **Abbildung F**).
 - Die Nadelschutzkappe **nicht** drehen oder biegen.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht nach vorne zu schieben, bevor Sie nicht für die Injektion bereit sind.
 - Achten Sie darauf, dass die Nadel **keine** Oberfläche berührt.
 - Setzen Sie die Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf die Spritze auf.

Schritt 7: Haut zusammenkneifen und Nadel einführen

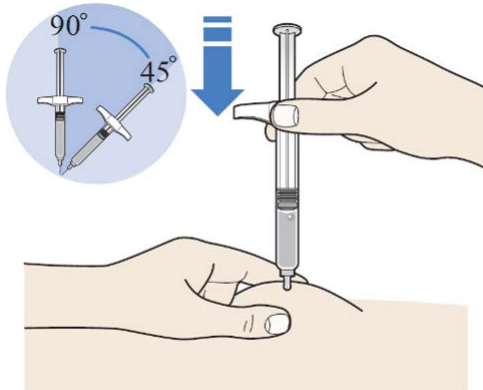


Abbildung G

- Halten Sie die Spritze mit einer Hand.
- Kneifen Sie die Haut an der Injektionsstelle vorsichtig zu einer Falte zusammen.
- Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45° bis 90° ein (siehe **Abbildung G**).
- **Kneifen Sie die Hautfalte beim Einführen der Nadel und während der Injektion weiter zusammen.**
 - Legen Sie Ihren Finger vor der Injektion **nicht** auf den Kolben.

Schritt 8: Hautfalte beibehalten und Kolben nach vorne schieben

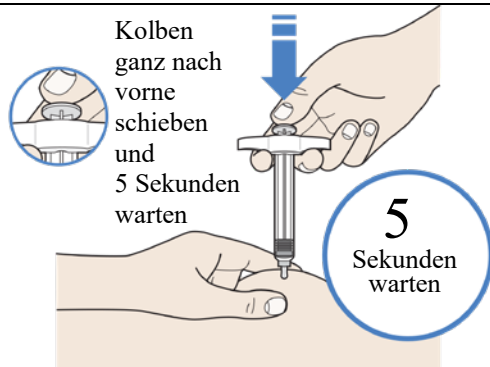


Abbildung H

- Schieben Sie den Kolben unter langsamem und gleichmäßigem Druck bis ganz nach vorne, während Sie die Hautfalte weiter zusammenkneifen (siehe **Abbildung H**).
- Nachdem Sie den Kolben bis ganz nach vorne geschoben haben, **lassen Sie ihn in dieser Position und warten Sie 5 Sekunden, während die Nadel vollständig in die Haut eingeführt ist, um sicherzustellen, dass die volle Dosis abgegeben wird** (siehe **Abbildung H**).

Schritt 9: Injektion abschließen

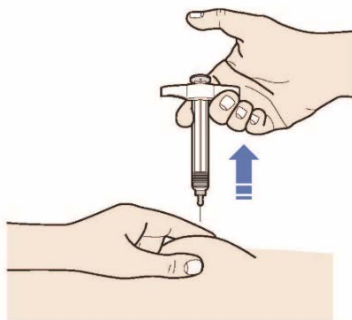


Abbildung I

- Ziehen Sie die Spritze vorsichtig aus der Haut (siehe **Abbildung I**).
 - Ziehen Sie den Kolben **nicht** mit der Hand zurück. Heben Sie die gesamte Spritze gerade nach oben.
 - Reiben Sie **nicht** an der Injektionsstelle.
- Entsorgen Sie die gebrauchte Kappe und die Spritze sofort in einem Kanülenabwurfbehälter.
 - Setzen Sie die Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf die Spritze auf.

Entsorgung von Redempto



Abbildung J

Sie dürfen die Arzneimittelreste in der gebrauchten Spritze nicht verwenden.

- Entsorgen Sie die gebrauchte Spritze und die Nadelschutzkappe sofort nach Gebrauch in einem Kanülenabwurfbehälter.
 - **Setzen Sie die Nadelschutzkappe nicht wieder auf die Spritze auf.**
- Werfen (entsorgen) Sie die Spritze **nicht** in den Hausmüll (siehe **Abbildung J**). Falls Sie keinen Kanülenabwurfbehälter haben, können Sie einen Haushaltsbehälter verwenden, der folgende Eigenschaften aufweisen muss:
 - Er sollte aus strapazierfähigem Kunststoff bestehen.
 - Er muss mit einem dicht schließenden, durchstichsicheren Deckel verschließbar sein, sodass keine Kanülen herausfallen können.
 - Er muss während des Gebrauchs aufrecht und stabil stehen.
 - Er muss auslaufsicher sein.
 - Er muss ordnungsgemäß gekennzeichnet sein, um vor gefährlichen Abfällen in dem Behälter zu warnen.
- Wenn Ihr Kanülenabwurfbehälter fast voll ist, befolgen Sie Ihre lokalen Richtlinien zur ordnungsgemäßen Entsorgung. Möglicherweise gelten besondere lokale Gesetze zur Entsorgung gebrauchter Nadeln und Spritzen. Fragen Sie Ihren Apotheker nach weiteren Informationen zur Entsorgung von Kanülen an Ihrem Wohnort.

Entsorgen Sie Ihren gebrauchten Kanülenabwurfbehälter nicht im Hausmüll, es sei denn, die bei Ihnen vor Ort geltenden Vorschriften erlauben dies. Den gebrauchten Kanülenabwurfbehälter nicht recyceln.