

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Redemplo 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg plozasirana u obliku plozasirannatrija u 0,5 mL otopine.

Jedan mL otopine sadrži 50 mg plozasirana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra, bezbojna do žuta otopina pH vrijednosti približno 4,7 – 5,6 i osmolalnosti 320 – 380 mOsm/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Redemplo je indiciran kao dodatak dijete za snižavanje razine triglicerida u odraslih bolesnika sa sindromom obiteljske hilomikronemije (engl. *familial chylomicronaemia syndrome*, FCS) (vidjeti dio 4.2 za kriterije odabira bolesnika).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s FCS-om.

#### Odabir bolesnika

Kad se razmatra primjena lijeka Redemplo, važno je da je dijagnoza FCS-a u bolesnika postavljena na temelju genetičkog testiranja ili prisutnosti sljedećih kliničkih kriterija: vrijednosti triglicerida (TG) natašte  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 880$  mg/dL) refraktorne na standardnu terapiju za snižavanje lipida i najmanje jedno od sljedećeg: anamneza akutnog pankreatitisa koji nije bio uzrokovan alkoholom ili kolelitijazom, anamneza rekurentnih hospitalizacija zbog jakog bola u abdomenu koji se nije mogao objasniti drugim uzrokom, anamneza pankreatitisa u djetinjstvu ili obiteljska anamneza pankreatitisa izazvanog hipertrigliceridemijom.

#### Doziranje

Preporučena doza plozasirana je 25 mg primijenjena kao jedna supkutana injekcija svaka 3 mjeseca.

#### *Propuštena doza*

Ako se propusti doza, plozasiran treba primijeniti što je prije moguće. Nakon toga, doziranje treba nastaviti svaka 3 mjeseca od zadnje primijenjene doze.

### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR]  $\geq 60$  do  $< 90$  mL/min) ili umjerenim (eGFR  $\geq 30$  do  $< 60$  mL/min) oštećenjem funkcije bubrega. Plozasiran nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega (eGFR  $< 30$  mL/min) i u tih se bolesnika smije primjenjivati samo ako je očekivana klinička korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s povišenjem vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST)  $>$  gornje granice normale (GGN) i ukupnim bilirubinom  $\leq$  GGN, ili ukupnim bilirubinom  $> 1,0$  do  $1,5 \times$  GGN i bilo kojom vrijednošću AST-a. Plozasiran nije ispitivan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre i u tih se bolesnika smije primjenjivati samo ako je očekivana klinička korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primijeniti intramuskularno ili intravenski.

Svaka napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Primjena prve injekcije koju daje bolesnik ili njegovatelj mora se provesti pod vodstvom odgovarajuće kvalificiranog zdravstvenog radnika.

Mjesta za primjenu injekcije uključuju nadlakticu (kad je primjenjuje njegovatelj), bedro i abdomen (osim područja unutar 5 cm oko pupka). Ovaj se lijek ne smije ubrizgati u područje kože koja je osjetljiva (na dodir), prekrivena modricama, crvena, otvrdnula ili na kojem su porezotine, ožiljci ili strije. Ovaj se lijek ne smije ubrizgati u isto područje u koje se ubrizgavaju drugi lijekovi.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

Detaljne upute za uporabu nalaze se na kraju upute o lijeku.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### *Hiperglikemija*

Podaci upućuju na to da plozasiran u nekih bolesnika može povisiti razinu glukoze u krvi. U placebo kontroliranim ispitivanjima hiperglikemija se pojavila u više bolesnika koji su primali plozasiran nego onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.8). U nekih bolesnika sa šećernom bolešću ili povećanim rizikom za nastanak šećerne bolesti može se razviti određeni stupanj hiperglikemije koji zahtijeva liječenje kakvo se propisuje za šećernu bolest. Te je bolesnike potrebno pratiti kako klinički tako i biokemijski, u skladu s nacionalnim smjernicama.

### *Sadržaj natrija*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni plozasirana u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu plozasirana tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se plozasiran/metaboliti u majčino mlijeko. Nema podataka o izlučivanju plozasirana/metabolita u mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja plozasiranom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učinku ovog lijeka na plodnost u ljudi. Plozasiran nije utjecao na plodnost u štakora. Objedinjeni podaci prikupljeni u majmuna i štakora ukazuju na to da manje težine reproduktivnih organa zabilježene u podskupini mužjaka majmuna najvjerojatnije nisu klinički značajne i da je rizik od utjecaja na mušku plodnost i razvoj reproduktivnih organa u ljudi nizak (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Plozasiran ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su hiperglikemija (12,8 %), glavobolja (6,8 %), mučnina (4,7 %) i reakcija na mjestu primjene injekcije (4,7 %).

Štetni događaji koji su doveli do prestanka liječenja bili su hiperglikemija (0,7 %) i urtikarija (0,7 %).

##### Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih plozasiranom u dozi od 25 mg u tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja (dva ispitivanja faze 2 u bolesnika s teškom hipertrigliceridemijom i umjerenom hipertrigliceridemijom i jednom ispitivanju faze 3 u bolesnika s FCS-om).

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 1. Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija <sup>a</sup>	Vrlo često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
Poremećaji jetre i žuči	Poremećaji jetre (povišene vrijednosti ALT-a, povišene vrijednosti AST-a)	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcija na mjestu primjene injekcije <sup>a</sup>	Često

ALT = alanin aminotransferaza, AST = aspartat aminotransferaza

<sup>a</sup> Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava”

### Opis odabranih nuspojava

#### *Hiperglikemija*

U placebom kontroliranim ispitivanjima hiperglikemija se pojavila u 12,8 % bolesnika liječenih plozasiranom i 9,8 % bolesnika koji su primali placebo. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog hiperglikemije iznosio je 1,4 % u skupini liječenoj plozasiranom i 0 % u skupini koja je primala placebo. Događaji hiperglikemije u bolesnika liječenih plozasiranom uključivali su povišenje glukoze u krvi (1,4 %), šećernu bolest (1,4 %), povišenje glikoziliranog hemoglobina (4,1 %), hiperglikemiju (1,4 %) i šećernu bolest tipa 2 (5,4 %) (vidjeti dio 4.4).

#### *Reakcija na mjestu primjene injekcije*

U placebom kontroliranim ispitivanjima reakcije na mjestu primjene injekcije pojavile su se u 4,7 % bolesnika liječenih plozasiranom i 1,2 % bolesnika koji su primali placebo. Sve su te nuspojave bile blage. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje niti zahtijevao promjene doze ili odgode primjene doze zbog reakcija na mjestu primjene injekcije. Događaji reakcije na mjestu primjene injekcije u bolesnika liječenih plozasiranom uključivali su eritem na mjestu primjene injekcije (0,7 %), bol na mjestu primjene injekcije (2,7 %) i reakciju na mjestu primjene injekcije (1,4 %). Incidencija događaja reakcije na mjestu primjene injekcije bila je najviša nakon prve doze i smanjivala se sa sljedećim dozama.

### Laboratorijski nalazi

#### *Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza*

U kliničkim ispitivanjima faze 2 i faze 3, povišenje vrijednosti jetrenih transaminaza u serumu > GGN bilo je češće u bolesnika liječenih plozasiranom nego onih koji su primali placebo. Asimptomatska prolazna povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a > 3 × GGN javila su se u 1,5 % odnosno 0,7 % ispitanika liječenih plozasiranom. Ta se povišenja nisu nastavila povećavati iznad granične vrijednosti > 5 × GGN i nisu zahtijevala prilagodbu doze ili prekid liječenja.

#### *Vrijednosti LDL-C-a*

Liječenje plozasiranom može povisiti vrijednosti kolesterola u lipoproteinima niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C). U kliničkim ispitivanjima, medijan vrijednosti LDL-C-a povisio se s približno 0,55 mmol/L na 1,0 – 1,1 mmol/L do 10. mjeseca, nakon čega se vrijednosti uglavnom nisu mijenjale.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Preoziranje

U ispitivanjima faze 1 primijenjene su doze do 100 mg plozasirana (4 puta više od preporučene doze) koje nisu dovele ni do kakvih problema u pogledu sigurnosti primjene. Ne postoji specifično liječenje preoziranja plozasiranom. U slučaju preoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji modificiraju lipide, ostali lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: nije još dodijeljena.

#### Mehanizam djelovanja

Plozasiran je mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (engl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA; dvolančani oligonukleotid) konjugirana s N-acetilgalaktozaminom radi lakšeg dopremanja i unosa u hepatocite. U hepatocitima plozasiran selektivno razgrađuje glasničku ribonukleinsku kiselinu (engl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA) za apolipoprotein C3 (APOC3) putem mehanizma RNA interferencije, što rezultira sniženim razinama jetrenog i serumskog APOC3 proteina. To posljedično povećava aktivnost lipoproteinske lipaze i unos ostataka lipoproteina bogatih trigliceridima u hepatocite, što dovodi do sniženja razine triglicerida u serumu.

#### Farmakodinamički učinci

U ispitivanju PALISADE, primjena plozasirana u dozi od 25 mg svaka 3 mjeseca u bolesnika s FCS-om snizila je vrijednosti APOC3, triglicerida, kolesterola u lipoproteinima koji nisu visoke gustoće (engl. *non-high density lipoprotein cholesterol*, non-HDL-C) i kolesterola u lipoproteinima vrlo niske gustoće (engl. *very low-density lipoprotein cholesterol*, VLDL-C) (vidjeti također u nastavku pod „Klinička djelotvornost”) i povišila vrijednosti kolesterola u lipoproteinima visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) i LDL-C-a. Razine LDL-C-a ostale su unutar raspona normalnih vrijednosti u većine bolesnika. Medijan sniženja vrijednosti APOC3 proteina i triglicerida u serumu natašte nakon mjesec dana iznosio je 95 % odnosno 85 %, što upućuje na to da se stanje farmakodinamičke ravnoteže postiglo nakon prve doze.

#### Elektrofiziologija srca

Doze od 100 mg plozasirana (4 puta više od preporučene doze) nisu produljile QT interval u klinički značajnoj mjeri.

#### Klinička djelotvornost

##### *Ispitivanje PALISADE u bolesnika s FCS-om*

PALISADE je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno u 75 odraslih bolesnika s FCS-om na dijeti s niskim udjelom masti. Bolesnici u dobi od  $\geq 18$  godina primili su 4 pojedinačne supkutane injekcije s 25 mg plozasirana (N=23), 50 mg plozasirana (N=22) ili placebo (N=19), primijenjene svaka 3 mjeseca. Uključeni su bolesnici s dijagnozom FCS-a i vrijednostima triglicerida natašte  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 880$  mg/dL) koje su bile refraktorne na standardnu terapiju za snižavanje lipida.

Dijagnoza FCS-a definirana je kao bolesnici s anamnezom vrijednosti triglicerida natašte  $> 11,3$  mmol/L ( $> 1000$  mg/dL) i:

- suportivnim genetičkim testom (N=41 [54,7 %]) ili dokazom niske aktivnosti lipoproteinske lipaze (LPL);  
ili

- klinički dijagnosticiranim FCS-om (N=34 [45,3 %]) uz anamnezu akutnog pankreatitisa koji nije bio uzrokovan alkoholom ili kolelitijazom, anamnezu rekurentnih hospitalizacija zbog jakog bola u abdomenu koji se nije mogao objasniti drugim uzrokom, anamnezu pankreatitisa u djetinjstvu ili obiteljsku anamnezu pankreatitisa izazvanog hipertrigliceridemijom.

Srednja vrijednost dobi iznosila je 46 godina s time da je u skupini liječenoj plozasiranom u dozi od 50 mg bilo više bolesnika mlađih od 50 godina (83,3 %) nego u skupinama koje su primale plozasiran u dozi od 25 mg ili placebo (57,7 % odnosno 56,0 %). Bilo je 9 (12 %) bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina i 2 (3 %) u dobi od  $\geq 75$  godina. Približno polovinu bolesnika u svakoj liječenoj skupini činili su muškarci. Bolesnici su većinom bili bijelci (73,3 %) ili Azijci (21,3 %). Srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) iznosila je 25,5 kg/m<sup>2</sup>; 53,3 % ispitanika imali su prekomjernu tjelesnu težinu (ITM  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). FCS je bio genetički potvrđen u 41 bolesnika, dok 34 bolesnika nisu imala genetičku potvrdu FCS-a. Među bolesnicima koji su primali plozasiran bilo je zastupljeno pet genski varijanti: *APOA5* – 2,3 %, *APOC2* – 2,3 %, *GPIHBP1* – 9,1 %, *LMF1* – 6,8 %, *LPL* – 81,8 %. Ukupno je 89,3 % bolesnika prethodno imalo epizodu pankreatitisa. Postotci bolesnika na terapiji za snižavanje triglicerida na početku ispitivanja bili su sljedeći: 66,7 % uzimalo je fibrate, 29,3 % ikozapentetil, omega-3 masne kiseline ili riblje ulje, a 45,3 % statine.

Većina bolesnika primila je sve 4 planirane doze; 24 (92,3 %) bolesnika u skupini koja je primala plozasiran u dozi od 25 mg, 22 (91,7 %) bolesnika u skupini koja je primala plozasiran u dozi od 50 mg i 19 (76,0 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je medijan postotne promjene vrijednosti triglicerida mjerene natašte od početka do 10. mjeseca ispitivanja. U 10. mjesecu, plozasiran primijenjen u preporučenoj dozi od 25 mg statistički je značajno snizio medijan vrijednosti triglicerida natašte (vidjeti Tablicu 2). Učinci plozasirana primijenjenog u dozi od 50 mg na sniženje triglicerida nisu pokazali veću terapijsku korist od preporučene doze od 25 mg.

U ispitivanju PALISADE, primjena plozasirana u dozi od 25 mg svaka 3 mjeseca u bolesnika s FCS-om značajno je snizila medijan vrijednosti APOC3 proteina u serumu natašte i to za 93 % ( $p < 0,0001$ ).

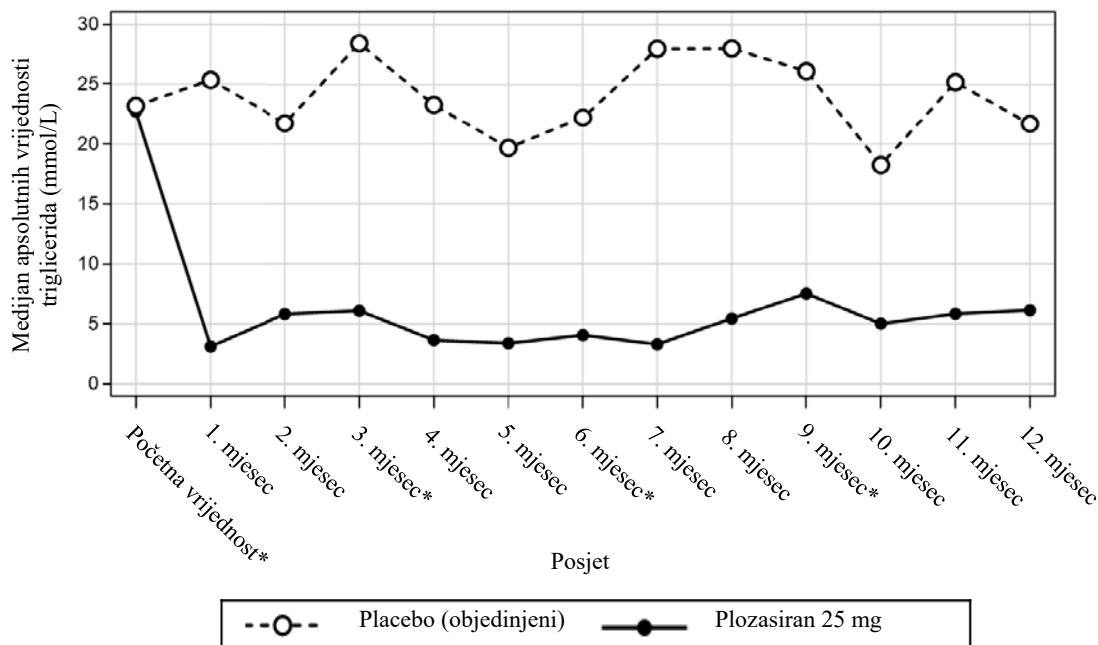
Sniženja vrijednosti triglicerida opažena u bolesnika liječenih plozasiranom bila su vidljiva nakon 1 mjeseca (prvo mjerenje nakon početka primjene) i ostala su takva tijekom cijelog 12-mjesečnog trajanja ispitivanja PALISADE uz relativno male fluktuacije od minimalne do maksimalne vrijednosti (vidjeti Sliku 1). Medijan vrijednosti triglicerida postignutih u nekoliko vremenskih točki tijekom razdoblja liječenja bio je ispod prihvaćene granice od 5,7 mmol/L (500 mg/dL) za povećani rizik od akutnog pankreatitisa (vidjeti Sliku 1).

**Tablica 2: Medijan razlike u postotnoj promjeni vrijednosti triglicerida i APOC3 natašte u bolesnika s FCS-om od početka do 10. mjeseca ispitivanja PALISADE**

Liječena skupina	Placebo	Plozasiran 25 mg
<b>Početna vrijednost TG-a (mmol/L)</b>		
N	25	26
Medijan	23,2	22,7
<b>Vrijednost TG-a u 10. mjesecu (mmol/L)</b>		
N	19	24
Medijan	18,2	5,0
<b>Medijan postotne promjene vrijednosti TG-a natašte od početka do 10. mjeseca ispitivanja</b>		
Razlika u odnosu na placebo		-58,7
95 % CI		-89,6; -27,9
p-vrijednost		p < 0,0001
<b>Medijan postotne promjene vrijednosti APOC3 natašte od početka do 10. mjeseca ispitivanja</b>		
Razlika u odnosu na placebo	-1,3	-93,0
95 % CI		-108,3; -72,7
p-vrijednost		p < 0,0001

APOC3 = apolipoprotein C3; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; FCS = sindrom obiteljske hilomikronemije; TG = trigliceridi.

**Slika 1: Medijan apsolutnih vrijednosti triglicerida natašte u bolesnika s FCS-om tijekom ispitivanja PALISADE**



Broj bolesnika pri posjetu

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

\* Prikazuje raspored doziranja u ispitivanju PALISADE.

Unaprijed zadana analiza bolesnika podijeljenih u podskupine prema genetički potvrđenom naspram klinički dijagnostičiranom FCS-u pokazala je da su bolesnici imali sličan odgovor triglicerida na plozasiran neovisno o njihovim potvrđenim genetičkim značajkama.

Među bolesnicima s izmjerenim vrijednostima triglicerida natašte u 10. mjesecu, svi su bolesnici u skupini koja je primala plozasiran u dozi od 25 mg imali sniženje od početne vrijednosti, dok je njih približno 80 % imalo sniženje od najmanje > 50 % od početne vrijednosti. Uz to, u usporedbi s placebo, doze od 25 mg i 50 mg plozasirana analizirane zajedno značajno su smanjile incidenciju akutnog pankreatitisa (omjer izgleda, 0,169;  $p = 0,0292$ ). Izgledi za akutni pankreatitis bili su 83 % manji u objedinjenim skupinama koje su primale plozasiran nego u skupini koja je primala placebo, s time da je bilo 7 događaja pankreatitisa u 5 (20 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 2 događaja pankreatitisa u 2 (4 %) bolesnika u objedinjenim skupinama koje su primale plozasiran.

#### *Otvoreni produžetak ispitivanja PALISADE u bolesnika s FCS-om*

Od 64 bolesnika koji su dovršili 12 mjeseci randomiziranog ispitivanog liječenja, njih 62 (97 %) ušlo je u razdoblje otvorenog produžetka ispitivanja. Od njih je, tijekom randomiziranog razdoblja, 18 (29 %) bolesnika primalo placebo (skupina placebo/plozasiran), a 44 (71 %) bolesnika primala su plozasiran (skupina plozasiran/plozasiran).

Kako se i očekivalo, medijan apsolutnih vrijednosti triglicerida natašte na početku otvorenog produžetka ispitivanja (12. mjesec) bio je viši u bolesnika koji su primali placebo u randomiziranom razdoblju (skupina placebo/plozasiran; 23,76 mmol/L [2103 mg/dL]) u usporedbi sa skupinom plozasiran/plozasiran (6,31 mmol/L [558 mg/dL]). Potrebno je istaknuti da se u bolesnika u skupini placebo/plozasiran medijan vrijednosti triglicerida snizio na vrijednosti slične onima u skupini plozasiran/plozasiran već nakon prvog mjeseca liječenja plozasiranom (13. mjesec; 3,67 mmol/L [325 mg/dL; -87,96 %] u skupini placebo/plozasiran i 6,0 mmol/L [531 mg/dL; -75,23 %] u skupini plozasiran/plozasiran); osim očekivane varijabilnosti u vrijednostima triglicerida natašte i onima izmjerenima u vrijeme najniže koncentracije, ta su sniženja održana sve do 18. mjeseca razdoblja otvorenog produžetka ispitivanja.

#### Imunogenost

U ispitivanju PALISADE, ni u jednog od 50 bolesnika s FCS-om liječenih plozasiranom tijekom 12 mjeseci nije došlo do liječenjem izazvanog razvoja ili povećanja protutijela na lijek. Nije bilo dokaza koji bi ukazivali na to da su se farmakodinamika ili djelotvornost plozasirana mijenjale s vremenom nakon višekratne primjene plozasirana. U bolesnika liječenih plozasiranom nisu opažene nuspojave povezane sa sistemskom imunoreakcijom.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja plozasirana u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju sindroma obiteljske hilomikronemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon jedne supkutane injekcije 25 mg plozasirana, vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) iznosila je 68,5 ng/mL. Medijan vremena do postizanja  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) bio je 6 sati.

Plozasiran nije bio primijenjen intravenski ni u jednom kliničkom ispitivanju pa stoga podaci o apsolutnoj bioraspoloživosti u ljudi nisu dostupni. Nakon supkutane primjene u *cynomolgus* majmuna, procijenjena apsolutna bioraspoloživost plozasirana bila je 40 %.

## Distribucija

Nakon ponovljenih supkutanih injekcija 25 mg plozasirana, plozasiran se distribuira u plazmu i izvanstaničnu tekućinu s prividnim volumenom distribucije ( $V_z/F$ ) od 146 L u terminalnoj fazi eliminacije. Kad dopre u sistemsku cirkulaciju, plozasiran se primarno distribuira u jetru. Udio nevezanog plozasirana u plazmi iznosi 22 %.

*In vitro* ispitivanja pokazuju da plozasiran nije supstrat, inhibitor ili induktor prijenosnika. Stoga se ne očekuje da će plozasiran uzrokovati interakcije posredovane tim prijenosnicima ili da će takve interakcije utjecati na njega.

## Biotransformacija

Plozasiran se primarno metabolizira nukleazama u jetri u kraće oligonukleotide različitih duljina. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da plozasiran nije supstrat enzima citokroma P450 (CYP450).

*In vitro* ispitivanja upućuju na to da plozasiran nije supstrat, inhibitor ili induktor enzima CYP450. Stoga se ne očekuje da će plozasiran uzrokovati interakcije posredovane enzimima CYP450 ili da će takve interakcije utjecati na njega.

## Eliminacija

Terminalni poluvijek eliminacije iz plazme iznosi približno 3–4 sata. Srednja vrijednost prividnog sistemskog klirensa je 33,8 L/sat. Približno se 16–19 % doze plozasirana izlučuje urinom.

## Linearnost/nelinearnost

Pokazalo se da se farmakokinetika plozasirana nakon ponovljenih supkutanih injekcija ne mijenja s vremenom. Nakon primjene višestrukih doza, razine plozasirana u plazmi ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  i  $AUC_{0-inf}$ ) povisile su se proporcionalno dozi unutar raspona doza od 10-50 mg.

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Plozasiran djeluje unutar hepatocita s produljenom farmakodinamičkom aktivnošću koja nije povezana s njegovim farmakokinetičkim profilom u odjeljku plazme. Dugotrajno djelovanje nadilazi poluvijek eliminacije iz plazme od 3–4 sata. Vjerojatno dolazi do zasićenja farmakodinamičkog odgovora pri preporučenoj dozi od 25 mg plozasirana svaka 3 mjeseca.

## Imunogenost

U ispitivanju PALISADE, ni u jednog od 50 bolesnika s FCS-om liječenih plozasiranom tijekom 12 mjeseci nije došlo do liječenjem izazvanog razvoja ili povećanja protutijela na lijek. Nije bilo dokaza koji bi ukazivali na to da se farmakokinetika plozasirana mijenjala s vremenom nakon višekratne primjene plozasirana.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Analizom populacijske farmakokinetike provedenom na temelju podataka zdravih odraslih ispitanika i bolesnika (N=146) nisu pronađene klinički značajne razlike u farmakokinetici plozasirana s obzirom na dob; dob 65–74 godine (N=16); dob 75–85 godina (N=4) (vidjeti dio 4.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Analizom populacijske farmakokinetike koja je uključila podatke 23 bolesnika s blagim i 4 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nisu pronađene klinički značajne razlike u farmakokinetici plozasirana s obzirom na blago ( $eGFR \geq 60$  do  $< 90$  mL/min) ili umjereni ( $eGFR \geq 30$  do  $< 60$  mL/min) oštećenje funkcije bubrega. Plozasiran nije ispitivan u bolesnika s teškim

oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega (eGFR < 30 mL/min) (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Analizom populacijske farmakokinetike u 4 bolesnika s povišenjem vrijednosti AST-a > GGN i ukupnim bilirubinom ≤ GGN, ili ukupnim bilirubinom > 1,0 do 1,5 × GGN i bilo kojom vrijednošću AST-a nisu pronađene klinički značajne razlike u farmakokinetici plozasirana. Plozasiran nije ispitan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

#### *Tjelesna težina, ITM*

Izloženosti plozasiranu u plazmi ( $C_{max}$  i AUC) obično su niže u bolesnika s većom tjelesnom težinom ili ITM-om iako terapijska djelotvornost nije smanjena pa se stoga ne preporučuje prilagodba doze u bolesnika veće tjelesne težine.

#### *Spol, rasna i etnička pripadnost*

Analizom populacijske farmakokinetike koja je uključila podatke 65 (44,5 %) žena i 81 (55,5 %) muškarca različitih rasnih ili etničkih pripadnosti (67,1 % bili su bijelci, 11,0 % crnci, 9,6 % Azijci, 2,1 % autohtoni stanovnici Havaja i pacifičkih otoka i 10,3 % mješovite ili nepoznate rasne pripadnosti) nisu pronađene klinički značajne razlike u farmakokinetici plozasirana s obzirom na spol i rasnu ili etničku pripadnost.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja zabilježeno je povećanje broja mrtvorodenih mladunaca te posljedično smanjenje indeksa živorođene mladunčadi pri višoj dozi, uz 3,1 odnosno 31 puta veću granicu sigurnosti prilagođenu prema površini tijela (engl. *body surface area*, BSA) na razini izloženosti bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za razdoblje prije odbijanja sisanja, odnosno pri NOAEL-u za majčinski/postnatalni učinak.

Nema podataka o izlučivanju plozasirana ili njegovih metabolita u mlijeko životinja.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora zabilježeni su benigni hepatocelularni adenomi i niska incidencija karcinoma pri višoj dozi. Granice sigurnosti pri NOAEL-u iznose 10 i 16 puta na temelju BSA-e te 60 i 53 puta na temelju AUC-a za mužjake, odnosno ženke. Iako značaj ovih nalaza za ljude nije poznat, rizik je vjerojatno nizak zbog visokih granica sigurnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 30 dana.

Datum bacanja mora biti napisan na vanjskoj kutiji (tj. do 30 dana od datuma vađenja iz hladnjaka).

Lijek se mora baciti ako se ne primijeni unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili do datuma isteka roka valjanosti otisnutog na vanjskoj kutiji, što god da prije nastupi.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Jednodozna napunjena štrcaljka od stakla tipa I s bromobutilnim čepom i iglom sa štitnikom. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 mL otopine za injekciju.

Veličina pakiranja od 1 napunjene štrcaljke.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lijek se mora vizualno pregledati prije primjene. Otopina mora biti bistra i bezbojna do žuta. Ako je otopina zamućena ili sadrži vidljive čestice, sadržaj se ne smije ubrizgati, a lijek se mora vratiti u ljekarnu.

Prije primjene injekcije, napunjena štrcaljka mora postići sobnu temperaturu (15 °C – 25 °C). Potrebno ju je izvaditi iz hladnjaka (2 °C – 8 °C) najmanje 30 minuta prije uporabe. Ne smiju se upotrebljavati druge metode zagrijavanja (npr. vruća voda ili mikrovalna pećnica).

Svaku napunjenu štrcaljku smije se upotrijebiti samo jedanput i zatim baciti u spremnik za odlaganje oštih predmeta radi zbrinjavanja u skladu s nacionalnim smjernicama.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2041/001

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Redemplo 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
plozasiran

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg plozasirana u obliku plozasirannatrija u 0,5 mL otopine. Jedan mL otopine sadrži 50 mg plozasirana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev klorid i voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutana primjena.

Jednokratna uporaba.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA  
I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Datum bacanja (kod čuvanja na 15 °C – 25 °C): \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2041/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Redemplo

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Redemplo 25 mg injekcija  
plozasiran  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,5 mL

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Redemplo 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki plozasiran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Redemplo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Redemplo
3. Kako primjenjivati Redemplo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Redemplo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

#### **1. Što je Redemplo i za što se koristi**

Redemplo sadrži djelatnu tvar plozasiran. Koristi se u odraslih za liječenje bolesti koja se naziva sindrom obiteljske hilomikronemije (engl. *familial chylomicronaemia syndrome*, FCS). FCS uzrokuje neuobičajeno visoke razine masti u krvi pod nazivom „trigliceridi“. To može dovesti do upale gušterače, što uzrokuje jaku bol u trbuhu (abdomenu).

Redemplo se koristi, zajedno s ograničenom prehranom s vrlo niskim udjelom masti, za snižavanje povišenih razina triglicerida u krvi.

Plozasiran sprječava stvaranje proteina pod nazivom apolipoprotein C3 (APOC3) u jetri, koji usporava razgradnju masti. Na taj način omogućuje tijelu da smanji razine triglicerida u krvi.

Važno je da nastavite s prehranom s vrlo niskim udjelom masti i uzimanjem svih drugih lijekova za snižavanje lipida (masti) koje Vam je liječnik propisao tijekom liječenja lijekom Redemplo.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Redemplo**

**Nemojte primjenjivati Redemplo** ako ste alergični na plozasiran (djelatnu tvar) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

#### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Redemplo ako imate šećernu bolest ili ste pod rizikom za razvoj šećerne bolesti.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte primjenjivati lijek Redemplo ako ste mlađi od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Redemplo**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica. Stoga nemojte primjenjivati lijek Redemplo tijekom trudnoće osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Nije poznato izlučuje li se lijek Redemplo u majčino mlijeko. Preporučuje se da o dojenju razgovarate s liječnikom kako biste saznali što je najbolje za Vas i Vaše dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će lijek Redemplo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Redemplo sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Redemplo**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Lijek Redemplo dobit ćete samo ako je liječnik potvrdio da imate dijagnozu FCS-a.

Redemplo je dostupan kao injekcija koja se primjenjuje pod kožu (supkutano). Injekcija se može primijeniti u nadlakticu (kad je daje njegovatelj), bedro ili trbuh, ali treba izbjegavati područje unutar 5 cm oko pupka.

Preporučena doza je jedna injekcija od 25 mg koja se primjenjuje svaka 3 mjeseca.

Vi ili Vaš njegovatelj bit ćete podučeni kako primjenjivati lijek Redemplo prema uputama na kraju ove upute o lijeku. Kada prvi put primjenjujete ovaj lijek, educirani zdravstveni radnik dat će Vam detaljne upute i nadzirati Vas.

Prije primjene ovog lijeka također je važno da pročitate, razumijete i strogo se pridržavate uputa za upotrebu koje se nalaze na kraju ove upute o lijeku.

### **Ako primijenite više lijeka Redemplo nego što ste trebali**

U vrlo malo vjerojatnom slučaju da Vi ili netko drugi slučajno ubrizga previše lijeka (dođe do predoziranja), potražite hitnu medicinsku pomoć.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Redemplo**

Ako propustite dozu, što prije primijenite sljedeću dozu lijeka Redemplo i nastavite s doziranjem svaka 3 mjeseca od datuma zadnje injekcije. Nemojte ubrizgati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete primjenjivati Redemplo**

Nemojte prestati primjenjivati lijek Redemplo, osim ako se tako niste dogovorili sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- povišene razine šećera u krvi (hiperglikemija)

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- mučnina
- bol, svrbež, oticanje ili crvenilo na mjestu primjene injekcije

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišene razine jetrenih enzima (alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze) u krvi

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### 5. **Kako čuvati Redemplo**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici napunjene štrcaljke iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Redemplo se može čuvati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) do 30 dana nakon vađenja iz hladnjaka. Ako se ne primijeni u roku od 30 dana, Redemplo se mora baciti. Datum bacanja mora biti napisan na vanjskoj kutiji na za to označenom mjestu (tj. do 30 dana od datuma vađenja iz hladnjaka) i ne smije prelaziti datum isteka roka valjanosti navedenog na kutiji.

Redemplo mora biti bistra, bezbojna do žuta otopina. Ako opazite bilo kakve čestice u otopini ili ako je otopina zamućena, nemojte je primijeniti i vratite je ljekarniku.

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

Svaku napunjenu štrcaljku upotrijebite samo jedanput i zatim je bacite u spremnik za odlaganje oštih predmeta. Pitajte ljekarnika kako nabaviti spremnik za odlaganje oštih predmeta i kako ga zbrinuti kada se napuni.

Nikada nemojte bacati ovaj lijek u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Redemplo sadrži**

- Djelatna tvar je plozasiran. Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg plozasirana u obliku plozasirannatrija u 0,5 mL otopine.
- Drugi sastojci su natrijev klorid i voda za injekcije (pogledajte dio 2 „Redemplo sadrži natrij” za više informacija).

### **Kako Redemplo izgleda i sadržaj pakiranja**

Redemplo je otopina za injekciju u jednodoznoj, staklenoj, napunjenoj štrcaljki s iglom, štitnikom igle i čepom klipa. Otopina je bistra, bezbojna do žuta.

Veličina pakiranja od 1 napunjene štrcaljke.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

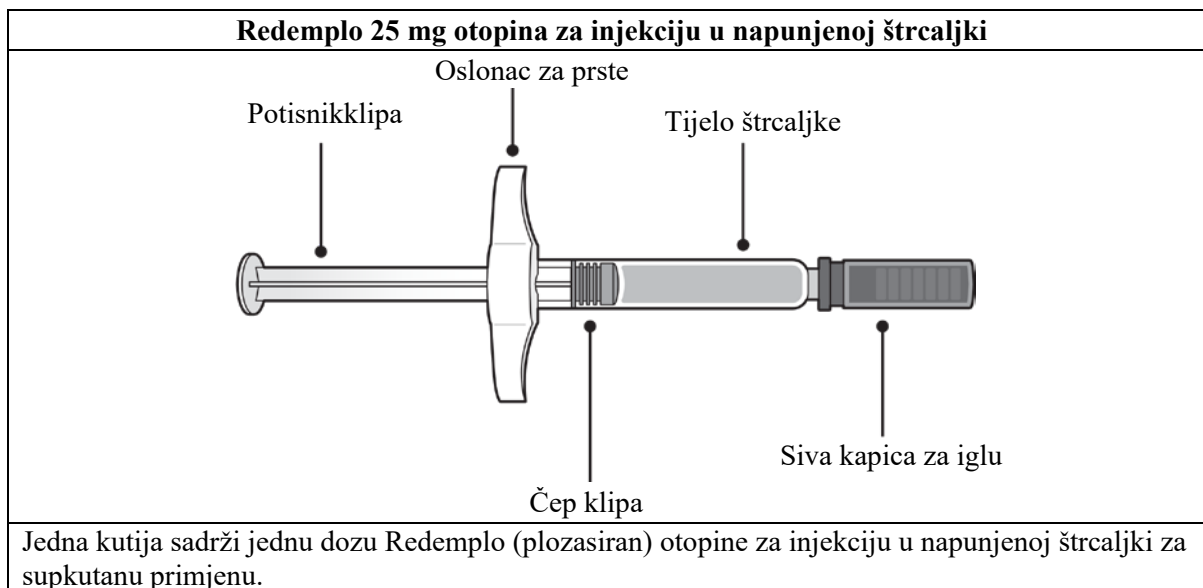
**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Upute za uporabu

Ove „Upute za uporabu” sadrže informacije o tome kako se primjenjuje lijek Redemplo.



### **Važne informacije koje morate znati prije primjene injekcije lijeka Redemplo**

Redemplo je namijenjen samo za supkutanu injekciju (injekciju izravno pod kožu).

#### **Pročitajte ove „Upute za uporabu” svaki put prije upotrebe Redemplo napunjene štrcaljke.**

Upute mogu sadržavati nove informacije. Te informacije ne mogu zamijeniti razgovor s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom o Vašoj bolesti ili liječenju. Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.




### **Čuvanje lijeka Redemplo**

- Napunjenu štrcaljku Redemplo čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ne zamrzavati.
- Redemplo se može čuvati na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C) do 30 dana nakon vađenja iz hladnjaka. Ako se ne primijeni u roku od 30 dana, Redemplo se mora baciti. Datum bacanja mora biti napisan na vanjskoj kutiji na za to označenom mjestu (tj. do 30 dana od datuma vađenja iz hladnjaka) i ne smije prelaziti datum isteka roka valjanosti navedenog na kutiji.

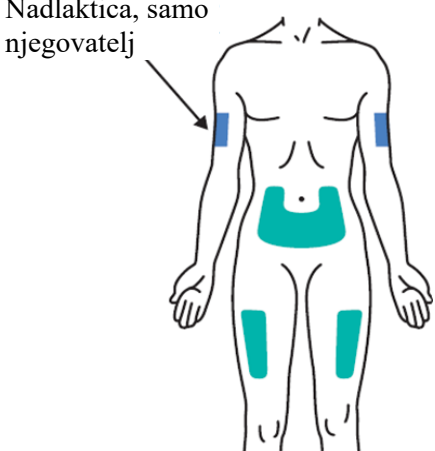
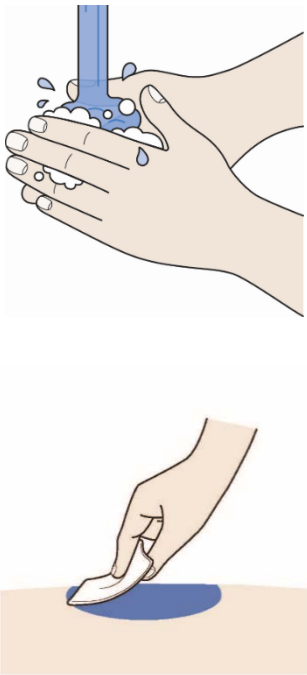
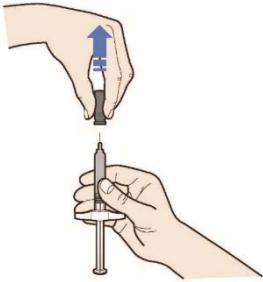
Ako se lijek ne čuva u prethodno opisanim uvjetima, bacite napunjenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta i upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.

**Čuvajte Redemplo napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.**

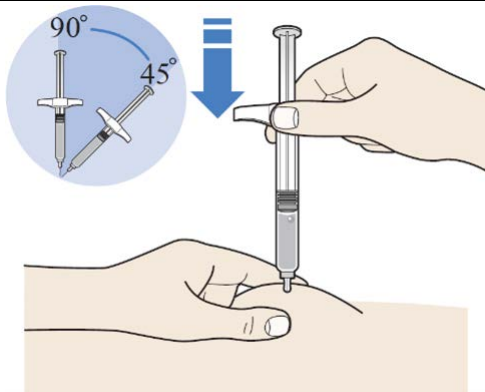
## Priprema za primjenu injekcije lijeka Redemplo

<b>1. korak: prikupite pribor potreban za primjenu injekcije</b>	
Na čistu, dobro osvijetljenu ravnu radnu površinu stavite:	
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 Redemplo napunjenu štrcaljku u kutiji</li><li>• alkoholne maramice (nisu priložene)</li><li>• jastučić pamučne vate ili komad gaze (nisu priložene)</li><li>• flaster (nije priložen)</li><li>• spremnik za odlaganje oštih predmeta (nije priložen)</li></ul>	
<b>2. korak: pripremite se za upotrebu Redemplo napunjene štrcaljke</b>	
<p>Uhvatite za tijelo štrcaljke kako biste je izvadili</p>  <p>Slika A</p>  <p>Slika B</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Otvorite kutiju i izvadite štrcaljku držeći je za tijelo te je odložite na ravnu površinu (pogledajte <b>Sliku A</b>).<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Nemojte</b> upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je sigurnosna zaštita s evidencijom otvaranja na kutiji oštećena.</li><li>- <b>Nemojte</b> hvatati ili povlačiti napunjenu štrcaljku za potisnik klipa ili kapicu za iglu.</li></ul></li><li>• <b>Provjerite datum roka valjanosti („EXP“)</b> na Redemplo napunjenoj štrcaljki.<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Nemojte</b> je upotrijebiti ako je prošao datum „EXP“ ili datum bacanja napisan na kutiji.</li></ul></li><li>• Prije primjene injekcije pričekajte 30 minuta da napunjena štrcaljka postigne sobnu temperaturu (15 °C – 25 °C) (pogledajte <b>Sliku B</b>).<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Nemojte</b> pokušavati zagrijati napunjenu štrcaljku izlaganjem izvoru topline, kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.</li><li>- <b>Nemojte</b> uklanjati kapicu za iglu s napunjene štrcaljke dok ne budete spremni primijeniti injekciju.</li></ul></li></ul>
<b>3. korak: pregledajte lijek i štrcaljku</b>	
 <p>Slika C</p>	<p>Provjerite izgled lijeka u napunjenoj štrcaljki (pogledajte <b>Sliku C</b>).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lijek mora biti bistar i bezbojan do žut.<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Nemojte</b> upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je lijek zamućen ili sadrži čestice.</li></ul></li><li>• Normalno je vidjeti mješurice zraka u otopini.</li></ul> <p>Pregledajte napunjenu štrcaljku (pogledajte <b>Sliku C</b>).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nemojte</b> upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako se neki dio čini napuknut ili slomljen.</li><li>• <b>Nemojte</b> upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako nema kapice za iglu ili ako nije čvrsto spojena.</li><li>• <b>Nemojte</b> upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako Vam je pala na tvrdu površinu jer bi mogla biti oštećena.</li></ul> <p>U svim prethodno opisanim slučajevima, napunjenu štrcaljku vratite ljekarniku.</p>

## Ubrizgavanje lijeka Redempro

4. korak: odaberite mjesto za primjenu injekcije	
<p>Nadlaktica, samo njegovatelj</p>  <p>Slika D</p>	<p><b>Možete odabrati (pogledajte Sliku D):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• bedro</li><li>• trbuh (abdomen) osim područja unutar 5 cm oko pupka.</li></ul> <p><b>Njegovatelji</b> također mogu odabrati vanjsko područje nadlaktice (pogledajte Sliku D).</p> <p><b>Nemojte</b> odabrati područje gdje je koža oštećena (osjetljiva na dodir, crvena, otvrdnula, prekrivena modricama ili porezotinama) ili su prisutni ožiljci ili strije.</p> <p><b>Nemojte</b> ubrizgavati druge lijekove u isto područje u koje primjenjujete ovaj lijek.</p>
5. korak: očistite mjesto primjene injekcije	
 <p>Slika E</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Temeljito operite ruke vodom i sapunom (pogledajte Sliku E).</li><li>• Očistite mjesto primjene injekcije pomoću alkoholne maramice i ostavite da se koža osuši prije primjene injekcije (pogledate Sliku E).<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Nemojte</b> više dodirivati to područje kože prije primjene injekcije.</li></ul></li></ul>
6. korak: uklonite kapicu za iglu	
 <p>Slika F</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Držite štrcaljku za tijelo tako da je igla okrenuta u smjeru suprotnom od Vas.</li><li>• Jednim potezom povucite kapicu za iglu ravno u smjeru suprotnom od Vas (pogledajte Sliku F).<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Nemojte</b> zakretati niti savijati kapicu za iglu.</li></ul></li><li>• Izbjegavajte potiskivati klip prije nego što budete spremni ubrizgati lijek.<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Nemojte</b> dopustiti da igla dođe u doticaj s nekom površinom.</li><li>- <b>Nemojte</b> vraćati kapicu za iglu na štrcaljku.</li></ul></li></ul>

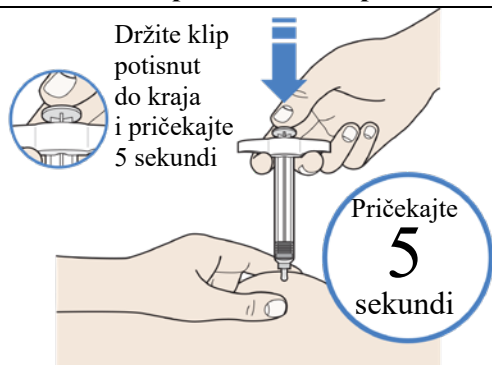
### 7. korak: uhvatite kožu u nabor i uvedite iglu



Slika G

- Držite štrcaljku jednom rukom.
- Lagano uhvatite i zadržite kožu u naboru na mjestu primjene injekcije.
- Uvedite iglu pod kutom od 45° do 90° (pogledajte **Sliku G**).
- **Držite kožu u naboru dok uvodite iglu i ubrizgavate lijek.**
  - Ne stavljajte prst na potisnik klipa prije primjene injekcije.

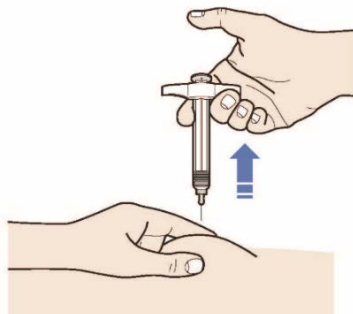
### 8. korak: držite prstima kožu u nabor i potisnite klip



Slika H

- Dok prstima držite kožu u naboru, jednoličnim pritiskom na potisnik klipa polako ga potisnite skroz do kraja (pogledajte **Sliku H**).
- Nakon što klip bude potisnut do kraja, **držite ga tako i odbrojavajte 5 sekundi dok se igla nalazi u koži kako biste bili sigurni da je isporučena puna doza** (pogledajte **Sliku H**).

### 9. korak: dovršite primjenu injekcije



Slika I

- Pažljivo odvojite štrcaljku od kože (pogledajte **Sliku I**).
  - **Nemojte** rukom povlačiti klip. Podignite cijelu štrcaljku ravno prema gore.
  - **Nemojte** trljati mjesto primjene injekcije.
- Odmah odložite kapicu i upotrijebljenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštih predmeta.
  - **Nemojte** vraćati kapicu za iglu na štrcaljku.

## Zbrinjavanje lijeka Redemplo



Slika J

### **Nemojte primjenjivati lijek koji je preostao u upotrijebljenoj štrcaljki.**

- Upotrijebljenu štrcaljku i kapicu za iglu odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon upotrebe.
  - **Nemojte vraćati kapicu za iglu na štrcaljku.**
- **Nemojte baciti (odložiti) štrcaljku u kućni otpad (pogledajte Sliku J).** Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta, možete upotrijebiti spremnik za kućni otpad koji je:
  - napravljen od čvrste, tvrde plastike
  - moguće čvrsto zatvoriti neprobojnim poklopcem tako da oštri predmeti ne mogu ispasti
  - uspravan i stabilan tijekom uporabe
  - nepropustan
  - ispravno označen upozorenjem da sadrži opasan otpad.
- Kad spremnik za odlaganje oštih predmeta bude gotovo pun, morat ćete ga zbrinuti prema lokalnim smjernicama za pravilno zbrinjavanje spremnika za odlaganje oštih predmeta. Mogu vrijediti posebni lokalni propisi o tome na koji se način smiju odlagati upotrijebljene igle i štrcaljke. Pitajte ljekarnika za dodatne informacije o tome kako da zbrinete oštre predmete u mjestu u kojem živite.

**Nemojte bacati upotrijebljeni spremnik za odlaganje oštih predmeta u kućni otpad osim ako to ne dopuštaju lokalne smjernice. Nemojte reciklirati upotrijebljeni spremnik za odlaganje oštih predmeta.**