

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Redemplo 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest b' doża waħda fiha plozasiran sodium ekwivalenti għal 25 mg plozasiran f' soluzzjoni ta' 0.5 mL.

Kull mL ta' soluzzjoni fih 50 mg ta' plozasiran.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa safra b' pH ta' madwar 4.7–5.6 u osmolalità ta' 320–380 mOsm/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Redemplo huwa indikat flimkien mad-dieta biex inaqqas il-livelli ta' trigliċeridi f' pazjenti adulti bis-sindrome ta' kilomikronemija familjali (FCS, familial chylomicronaemia syndrome) (ara sezzjoni 4.2 għall-kriterji biex jintgħażlu l-pazjenti).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-ttrattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fit-ttrattament ta' pazjenti b'FCS.

#### L-għażla tal-pazjenti

Meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' Redemplo, huwa importanti li d-dijanjosji ta' FCS tal-pazjent tiġi stabbilita permezz ta' testijiet ġenetiċi, jew permezz tal-preżenza tal-kriterji kliniċi li ġejjin: livelli ta' trigliċeridi (TG, triglyceride) waqt is-sawm ta'  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 880$  mg/dL) li ma jiġux immaniġġjati permezz ta' terapija standard li tbaxxi l-lipidi u mill-inqas waħda minn dawn li ġejjin: storja preċedenti ta' pankreatite akuta mhux ikkawżata mill-alkoħol jew kolelitjasi, storja ta' dħul l-isptar rikorrenti minhabba wġiġh addominali qawwi mingħajr kawża oħra li tista' tiġi spjegata, storja ta' pankreatite fit-tfulija, jew storja fil-familja ta' pankreatite kkawżata minn ipertrigliċeridemija.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' plozasiran hija ta' 25 mg mogħtija bħala injezzjoni waħda taħt il-ġilda kull 3 xhur.

### *Doża maqbuża*

Jekk tinqabeż doża, plozasiran għandu jingħata malajr kemm jista' jkun. Wara dan, id-dożaġġ għandu jerga' jibda kull 3 xhur mill-aktar doża reċenti li ngħatat.

### *Anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani b'età ta'  $\geq 65$  sena (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR, estimated glomerular filtration rate) ta'  $\geq 60$  sa  $< 90$  mL/min) jew moderat (eGFR ta'  $\geq 30$  sa  $< 60$  mL/min). Plozasiran ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR  $< 30$  mL/min) u f'dawn il-pazjenti għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju kliniku antiċipat ikun akbar mir-riskju potenzjali (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'żieda ta' aspartate aminotransferase (AST) għal  $>$  limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) u bilirubina totali  $\leq$  ULN, jew bilirubina totali  $> 1.0$  sa  $1.5 \times$  ULN u kwalunkwe AST. Plozasiran ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever u f'dawn il-pazjenti għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju kliniku antiċipat ikun akbar mir-riskju potenzjali (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali fit-tfal u l-adolexxenti ta'  $< 18$ -il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa maħsub għall-użu taħt il-ġilda biss. M'għandux jingħata ġol-muskoli jew ġol-vini.

Kull siringa mimlija għal-lest hija għal użu ta' darba biss.

L-ewwel injezzjoni mogħtija mill-pazjent jew mill-persuna li tiegħu hsiebu għandha ssir taħt il-gwida ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kwalifikat b'mod xieraq.

Is-siti għall-injezzjoni jinkludu l-parti ta' fuq tad-driegħ (meta tingħata minn persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent), il-koxxa, u l-addome (ħlief għaž-żona ta' 5 cm madwar iż-żokra). Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi injettat f'żona fejn il-ġilda tkun sensitiva, imbengla, hamra, iebsa, jew maqsuma, jew li jkollha ċikatrici jew stretch marks. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi injettat fl-istess żona fejn jiġu injettati mediċini oħra.

Għal istruzzjonijiet fuq l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu huma pprovvduti fl-aħħar tal-fuljett ta' tagħrif.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### *Iperglicemija*

Id-data tissuggerixxi li plozasiran jista' jżid il-livelli tal-glucose fid-demem f'xi pazjenti.

L-iperglicemija seħħet f'aktar pazjenti fuq plozasiran, meta mqabbla ma' pazjenti fuq il-plaċebo fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti bid-dijabete jew b'riskju akbar li jiżviluppaw id-dijabete jistgħu jiżviluppaw grad ta' iperglicemija li jeħtieġ trattament kif preskritt

għad-dijabete. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kemm klinikament kif ukoll bijokimikament, skont il-linji gwida nazzjonali.

#### *Kontenut ta' sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju kliniku ta' interazzjoni.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

##### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' plozasiran f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bhala miżura ta' prekawzjoni, hu preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' plozasiran waqt it-tqala.

##### Treddiġh

Mhux magħruf jekk plozasiran/metaboliti jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-eliminazzjoni ta' plozasiran/metaboliti fil-halib tal-annimali. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi żgħar ma jistax jiġi eskluż.

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament bi plozasiran, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

##### Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-effett ta' dan il-prodott mediċinali fuq il-fertilità tal-bniedem. Plozasiran ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità fil-firien. Id-*data* kollettiva mix-xadini u l-firien tindika li r-rilevanza klinika ta' piżijiet aktar baxxi tal-organi riproduttivi nnutati f'sottogrupp ta' xadini rġiel mhijiex probabbli u r-riskju ta' impatt fuq il-fertilità maskili u l-iżvilupp tal-organi riproduttivi fil-bnedmin huwa baxx (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Plozasiran m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma iperglicemija (12.8%), ugiġh ta' ras (6.8%), dardir (4.7%), u reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (4.7%).

L-avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif tat-trattament kienu iperglicemija (0.7%) u urtikarja (0.7%).

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

It-Tabella 1 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti ttrattati b'25 mg plozasiran fi tliet studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo (żewġ studji ta' fażi 2 f'pazjenti b'ipertrigliceridemija severa u ipertrigliceridemija moderata u studju wieħed ta' fażi 3 f'pazjenti b'FCS).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-MedDRA u skont il-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ), rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ ) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjeta' tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 1. Reazzjonijiet avversi**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija <sup>a</sup>	Komuni ħafna
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni
Disturbi gastrointestinali	Dardir	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Disturb fil-fwied (żieda fl-ALT, żieda fl-AST)	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni <sup>a</sup>	Komuni

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase.

<sup>a</sup> Ara s-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula"

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Iperglicemija*

L-iperglicemija seħhet fi 12.8% u 9.8% tal-pazjenti fuq plozasiran u placebo, rispettivament, fl-istudji kkontrollati bil-placebo. Il-proporzjon ta' pazjenti f'kull grupp li waqqfu t-ttrattament minhabba iperglicemija kien ta' 1.4% u 0% fil-pazjenti fuq plozasiran u placebo, rispettivament. Avvenimenti ta' iperglicemija f'pazjenti ttrattati bi plozasiran inkludew żieda ta' glucose fid-demm (1.4%), dijabete mellitus (1.4%), żieda ta' emoglobina glikosilata (4.1%), iperglicemija (1.4%), u dijabete mellitus tat-tip 2 (5.4%) (ara sezzjoni 4.4).

##### *Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni seħhew f'4.7% u 1.2% tal-pazjenti li ngħataw plozasiran u placebo, rispettivament, fl-istudji kkontrollati bil-placebo. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kollha kienu ħfief fis-severità. L-ebda pazjent ma waqqaf it-ttrattament jew kellu bżonn tibdil jew ittardjar tad-dożagġ minhabba reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni. Avvenimenti ta' reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni f'pazjenti ttrattati bi plozasiran inkludew eritema fis-sit tal-injezzjoni (0.7%), uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni (2.7%), u reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (1.4%). L-incidenta ta' avvenimenti ta' reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni kienet l-ogħla wara l-ewwel doża u naqset b'doži sussegwenti.

#### Osservazzjonijiet tal-laboratorju

##### *Żieda fit-transaminases tal-fwied*

Fi studji kliniċi ta' fażi 2 u fażi 3, kien hemm żidiet aktar frekwenti ta'  $> \text{ULN}$  tat-transaminases tal-fwied fis-serum f'pazjenti fuq plozasiran milli f'dawk fuq placebo. Żidiet temporanji mingħajr sintomi fl-ALT u l-AST ta'  $> 3 \times \text{ULN}$  seħhew f'1.5% u 0.7%, rispettivament, tal-partecipanti ttrattati bi plozasiran. Dawn iż-żidiet ma pprogressawx biex jaqsbu l-limitu ta'  $> 5 \times \text{ULN}$  u ma kinux jeħtieġu aġġustament fid-doża jew twaqqif tat-ttrattament.

##### *Livelli ta' LDL-C*

It-ttrattament bi plozasiran jista' jżid il-livelli ta' kolesterol ta' lipoproteina ta' densità baxxa (LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol). Fi studji kliniċi, il-medjan tal-LDL-C żdied minn madwar 0.55 mmol/L fil-linja bażi għal 1.0–1.1 mmol/L sa xahar 10, bil-livelli ġeneralment jilhqqu livell stabbli wara dan.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).\*

### **4.9 Doża eċċessiva**

Doži sa 100 mg plozasiran (4 darbiet id-doża rakkomandata) ingħataw fi studji ta' fażi 1 u ma wasslux għal tħassib dwar is-sigurtà. M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' plozasiran. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat b'mod sintomatiku u għandhom jinbdew miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi, sustanzi oħra li jimmodifikaw il-lipidi, kodiċi ATC: mhux assenjat

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Plozasiran huwa RNA żgħir li jinterferixxi (siRNA, oligonucleotide b'żewġ katini [double-stranded]) konjugat ma' N-acetylgalactosamine biex jiffaċilita t-twassil lejn u l-assorbiment mill-epatoċiti. Fl-epatoċiti, plozasiran jiddegrada b'mod selettiv l-mRNA għall-apolipoproteina C3 (APOC3) permezz tal-mekkaniżmu ta' interferenza tal-RNA li jwassal għal livelli mnaqqsa ta' proteina APOC3 epatika u fis-serum. Dan, imbagħad, isahħaħ l-attività ta' lipoprotein lipase u l-assorbiment ta' fdalijiet ta' lipoproteini rikki fit-TG mill-epatoċiti li jwasslu għal tnaqqis tat-TG fis-serum.

#### Effetti farmakodinamiċi

Fl-istudju PALISADE, 25 mg plozasiran mogħtija kull 3 xhur f'pazjenti b'FCS naqqsu l-APOC3, it-TG, il-kolesterol tal-lipoproteina mhux ta' densità għolja (mhux HDL-C, non-high density lipoprotein cholesterol), u l-kolesterol tal-lipoproteina ta' densità baxxa hafna (VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol) (ara wkoll hawn taħt "Effikaċja klinika") u ziedu l-HDL-C u l-LDL-C. Il-livelli ta' LDL-C baqgħu fil-firxa normali għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti. It-tnaqqis medjan fil-proteina APOC3 fis-serum waqt is-sawm u fit-TG fl-ewwel xahar kien ta' 95% u 85%, rispettivament, li jissuġġerixxi li stat fess farmakodinamiku jintlaħaq wara l-ewwel doża.

#### *Elettrofizjoloġija kardijaka*

Doži ta' 100 mg plozasiran (4 darbiet id-doża rakkomandata) ma tawlux l-intervall QT b'mod klinikament rilevanti.

#### Effikaċja klinika

##### *L-istudju PALISADE f'pazjenti b'FCS*

PALISADE huwa studju kliniku fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo f'75 pazjent adult b'FCS miżmuma fuq dieta bi ftit xaħam. Pazjenti b'età ta'  $\geq 18$ -il sena rċevew 4 injezzjonijiet singoli taħt il-ġilda ta' 25 mg plozasiran (N=23), 50 mg plozasiran (N=22) jew plaċebo (N=19) mogħtija kull 3 xhur. Ġew inkluzi pazjenti b'dijanjosji ta' FCS u TGs waqt is-sawm ta'  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 880$  mg/dL) li ma kellhomx titjib b'terapija standard li tbaxxi l-lipidi.

Dijanjsi ta' FCS giet definitiva bhala pazjenti bi storja ta' TGs waqt is-sawm ta' > 11.3 mmol/L (> 1,000 mg/dL) u:

- Test ġenetiku ta' appoġġ (N=41 [54.7%]) jew evidenza ta' attività baxxa ta' lipoprotein lipase (LPL); jew
- FCS dijanjostikata klinikament (N=34 [45.3%]) bi storja preċedenti ta' pankreatite akuta mhux ikkawżata mill-alkoħol jew kolelitjasi, storja ta' dħul l-isptar rikorrenti għal uġiġħ addominali qawwi mingħajr kawża oħra li tista' tiġi spjegata, storja ta' pankreatite fit-tfulija, jew storja fil-familja ta' pankreatite kkawżata minn ipertrigliceridemija.

L-età medja kienet ta' 46 sena b'aktar pazjenti fil-grupp ta' plozasiran 50 mg li kellhom < 50 sena (83.3%) milli fil-gruppi ta' plozasiran 25 mg jew tal-placebo (57.7% u 56.0%, rispettivament). L-għadd ta' pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena kien ta' 9 (12%) u dawk b'età ta' ≥ 75 sena kien ta' 2 (3%). Madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kienu rġiel. Il-bieċa l-kbira tal-pazjenti kienu Bojod (73.3%) jew Asjatiċi (21.3%). L-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index) medju kien ta' 25.5 kg/m<sup>2</sup>; 53.3% tal-individwi kellhom piż żejjed (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>). L-għadd ta' pazjenti b'FCS ikkonfermata ġenetikament kien ta' 41, b'34 pazjent mingħajr konferma ġenetika ta' FCS. Mill-pazjenti li rċewew plozasiran, kienu rappreżentati hames varjanti: APOA5 – 2.3%, APOC2 – 2.3%, GPIHBP1 – 9.1%, LMF1 – 6.8%, LPL – 81.8%. Total ta' 89.3% tal-pazjenti kellhom episodju preċedenti ta' pankreatite. Il-perċentwali ta' pazjenti fuq terapija li jibaxxu t-TG fil-linja bażi kienu kif ġej: 66.7% kienu fuq fibrati, 29.3% kienu fuq icosapent ethyl, omega-3 fatty acid jew żejt tal-ħuta, u 45.3% kienu fuq statini.

Il-maġġoranza tal-pazjenti rċewew l-4 dozi ppjanati kollha; 24 pazjent (92.3%) fil-grupp ta' plozasiran 25 mg, 22 pazjent (91.7%) fil-grupp ta' plozasiran 50 mg u 19-il pazjent (76.0%) fil-grupp tal-placebo.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla perċentwali medjana mil-linja bażi f'xahar 10 fit-TGs waqt is-sawm. F'xahar 10, plozasiran naqqas il-livelli medjana ta' TG waqt is-sawm b'mod statistikament sinifikanti bid-doża rakkomandata ta' 25 mg (ara Tabella 2). L-effetti li jnaqqsu t-TG ta' plozasiran 50 mg ma offrewx benefiċċju terapewtiku fuq id-doża rakkomandata ta' 25 mg.

Fl-istudju PALISADE, 25 mg plozasiran mogħtija kull 3 xhur f'pazjenti b'FCS naqqsu b'mod sinifikanti l-proteina APOC3 fis-serum medjana waqt is-sawm bi 93% (p < 0.0001).

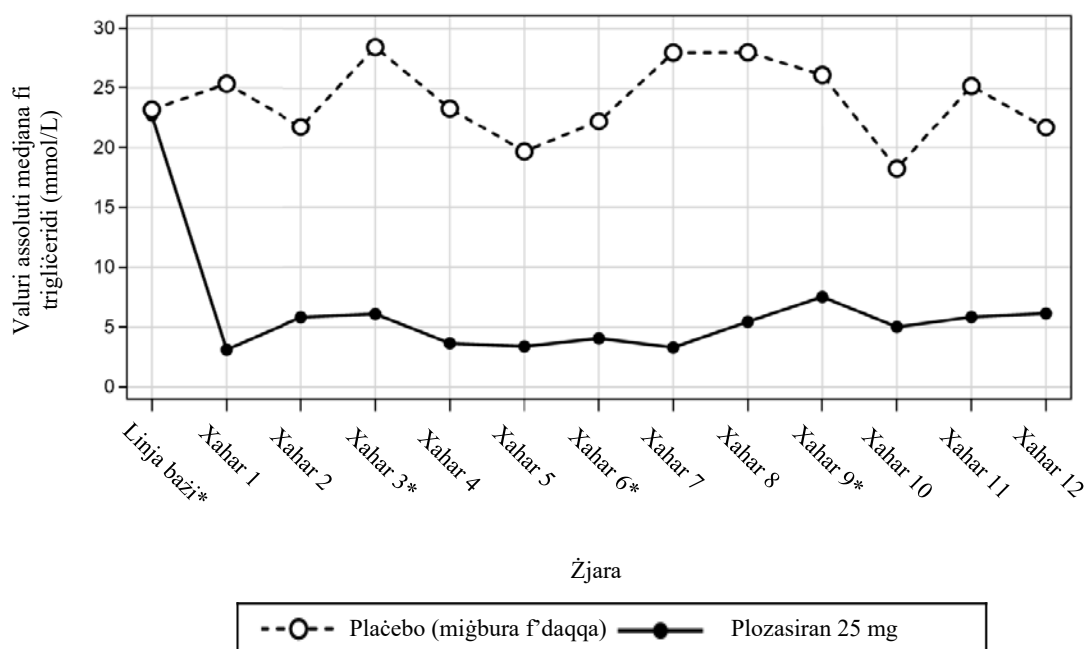
It-tnaqqis fil-livelli ta' TG osservat f'pazjenti ttrattati bi plozasiran kien evidenti fl-ewwel xahar (l-ewwel kejl wara l-linja bażi) u baqa' konsistenti matul it-12-il xahar kollha tal-istudju PALISADE b'varjazzjonijiet relattivament żgħar mill-ogħla għall-inqas livelli (ara Figura 1). Il-livelli medjana ta' TG miksuba f'diversi punti ta' żmien matul il-perjodu ta' trattament kienu taħt il-limitu rikonoxxut ta' 5.7 mmol/L (500 mg/dL) għal riskju akbar ta' pankreatite akuta (ara Figura 1).

**Tabella 2. Differenza medjana fil-bidla perċentwali mil-linja bażi fit-TG waqt is-sawm u l-APOC3 f'pazjenti b'FCS fix-xahar 10 fl-istudju PALISADE**

Grupp ta' trattament	Plaċebo	Plozasiran 25 mg
<b>TG fil-Linja Bażi (mmol/L)</b>		
N	25	26
Medjan	23.2	22.7
<b>TG f'Xahar 10 (mmol/L)</b>		
N	19	24
Medjan	18.2	5.0
<b>Bidla perċentwali medjana fix-xahar 10 mil-linja bażi fit-TG waqt is-sawm</b>		
Differenza mill-plaċebo		-58.7
CI TA' 95%		-89.6, -27.9
valur p		p < 0.0001
<b>Bidla perċentwali medjana fix-xahar 10 mil-linja bażi fl-APOC3 waqt is-sawm</b>		
Differenza mill-plaċebo	-1.3	-93.0
CI TA' 95%		-108.3, -72.7
valur p		p < 0.0001

APOC3 = apolipoproteina C3; CI = intervall ta' kunfidenza; FCS = sindrome ta' kilomikronemija familjali (familial chylomicronaemia syndrome); TG = trigliċeridi.

**Figura 1: Livelli medjani assoluti ta' trigliċeridi waqt is-sawm f'pazjenti b'FCS matul l-Istudju PALISADE**



Numru ta' individwi waqt iż-żjara

Plaċebo (miġbura f' daqqa)	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

\* Tirrappreżenta l-iskeda tad-dożagġ f'PALISADE.

Analiżi ta' sottogrupp speċifikata minn qabel ta' pazjenti b'FCS ikkonfermati ġenetikament kontra dawk dijanjostikati b'mod kliniku wriet li l-pazjenti kellihom riżpons tat-TG simili għal plozasiran indipendentement mill-karatteristiċi ġenetiċi kkonfermati tagħhom.

Fost il-pazjenti b'kejl ta' TG waqt is-sawm f'xahar 10, il-pazjenti kollha fil-grupp ta' plozasiran 25 mg kellhom tnaqqis mil-linja baži u madwar 80% tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' mill-inqas > 50% mil-linja baži. Barra minn hekk, meta mqabbla mal-plaċebo, id-doži kkombinati ta' plozasiran 25 mg u 50 mg naqqsu b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' pankreatite akuta (proporzjon ta' probabbiltà, 0.169;  $p = 0.0292$ ). Il-probabbiltà ta' pankreatite akuta kienet 83% aktar baxxa fil-gruppi miġbura f'daqqa ta' plozasiran meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo, b'7 avvenimenti ta' pankreatite li sehhew f'5 pazjenti (20%) fil-grupp tal-plaċebo u 2 avvenimenti ta' pankreatite li sehhew f'2 pazjenti (4%) fil-gruppi miġbura f'daqqa ta' plozasiran.

*Studju ta' estensjoni open label (OLE, open label extension) ta' PALISADE f'pazjenti b'FCS*  
Mill-64 pazjent li lestew 12-il xahar ta' trattament tal-istudju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, 62 (97%) daħlu fil-perjodu OLE. Minn dawn il-pazjenti, 18 (29%) irċevew plaċebo (grupp ta' plaċebo/plozasiran) u 44 (71%) irċevew plozasiran (grupp ta' plozasiran/plozasiran) matul il-perjodu fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali.

Kif mistenni, il-valuri assoluti medjana tat-TGs waqt is-sawm fil-linja baži tal-OLE (xahar 12) kienu oġhla f'pazjenti li rċevew plaċebo fil-perjodu fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (grupp ta' plaċebo/plozasiran; 23.76 mmol/L [2 103 mg/dL]) meta mqabbla mal-grupp ta' plozasiran/plozasiran (6.31 mmol/L [558 mg/dL]). B'mod notevoli, għal dawk fil-grupp ta' plaċebo/plozasiran, it-TGs medjana kienu diġà niżli għal-livell simili għal dak tal-grupp ta' plozasiran/plozasiran wara l-ewwel xahar ta' trattament bi plozasiran (xahar 13; 3.67 mmol/L [325 mg/dL; -87.96%] u 6.0 mmol/L [531 mg/dL; -75.23%] fil-gruppi ta' plaċebo/plozasiran u plozasiran/plozasiran, rispettivament); meta titqies il-varjabbiltà mistennija fit-TGs waqt is-sawm u l-kejl mehud fil-livell minimu, dan it-tnaqqis baqa' sostnut sa xahar 18 tal-perjodu OLE.

### Immunogeniċità

Fl-istudju PALISADE, l-ebda wiehed mill-50 pazjent b'FCS ittrattati bi plozasiran fuq perjodu ta' 12-il xahar ma żviluppa antikorpi kontra l-mediċina (ADA, anti-drug antibodies) ikkawżati mit-trattament jew imsaħħa mit-trattament. Ma kien hemm l-ebda evidenza li tindika li l-farmakodinamika jew l-effikaċja ta' plozasiran inbidlu maż-żmien wara għoti multipli ta' plozasiran. Ma nstab l-ebda effett avvers relatat ma' immunoreazzjoni sistemika fil-pazjenti ttrattati bi plozasiran.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi plozasiran f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tas-sindrome ta' kilomikronemija familjali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara injezzjoni waħda taħt il-ġilda ta' 25 mg plozasiran, l-oġhla konċentrazzjoni fil-plażma ( $C_{max}$ ) kienet ta' 68.5 ng/mL. Il-ħin medjan biex tintlaħaq  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) kien ta' 6 sigħat.

Plozasiran ma ngħatax ġol-vini fi studji kliniċi, għalhekk, mhix disponibbli data dwar il-bijodisponibbiltà assoluta fil-bnedmin. Wara l-għoti taħt il-ġilda f'xadini cynomolgus, il-bijodisponibbiltà assoluta ta' plozasiran ġiet stmata li hija ta' 40%.

### Distribuzzjoni

Wara injezzjonijiet ripetuti taħt il-ġilda ta' 25 mg plozasiran, dan jiġi distribwit fil-plażma u fl-ilma ekstracellulari tal-ġisem b'volum ta' distribuzzjoni ( $V_z/F$ ) evidenti ta' 146 L fil-faži terminali tal-eliminazzjoni. Ladarba jkun fiċ-ċirkolazzjoni sistemika, plozasiran jiġi distribwit primarjament fil-fwied. Fil-plażma, plozasiran għandu porzjon mhux marbut ta' 22%.

Studji *in vitro* jissuġġerixxu li plozasiran mhux substrat, inibitur, jew induttur ta' trasportaturi. Għalhekk, plozasiran mhux mistenni li jikkawża jew jiġi affettwat minn interazzjonijiet medjati permezz tat-trasportaturi.

### Bijotrasformazzjoni

Plozasiran huwa metabolizzat primarjament minn nucleases fil-fwied għal oligonukleotidi iqsar ta' tulijiet varji. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li plozasiran mhux substrat tal-enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYP450).

Studji *in vitro* jissuġġerixxu li plozasiran mhuwiex substrat, inibitur, jew induttur tal-enzimi CYP450. Għalhekk, plozasiran mhux mistenni li jikkawża jew jiġi affettwat minn interazzjonijiet medjati permezz tal-enzimi CYP450.

### Eliminazzjoni

Il-half-life tal-eliminazzjoni terminali ta' plozasiran fil-plażma hija ta' madwar 3–4 sigħat. It-tneħħija sistemika evidenti medja hija ta' 33.8 L/sieġha. Madwar 16–19% tad-doża ta' plozasiran tiġi eliminata fl-awrina.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Plozasiran wera farmakokinetika li ma tvarjax mal-ħin wara injezzjonijiet ripetuti taħt il-ġilda. Wara għoti ta' doži multipli, il-livelli ta' plozasiran fil-plażma ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  u  $AUC_{0-inf}$ ) żdiedu b'mod proporzjonali mad-doża fil-firxa tad-doża ta' 10–50 mg.

### Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Plozasiran huwa attiv ġewwa l-epatoċiti b'attività farmakodinamika mtawla li hija skonnessa mill-profil farmakokinetiku tiegħu fil-kompartiment tal-plażma. It-tul ta' azzjoni twil huwa ta' aktar mill-half-life tal-eliminazzjoni mill-plażma ta' 3–4 sigħat. Ir-rispons farmakodinamiku x'aktarx ikun saturat bid-doża rakkomandata ta' 25 mg plozasiran kull 3 xhur.

### Immunogeniċità

Fl-istudju PALISADE, l-ebda wiehed mill-50 pazjent b'FCS ittrattati bi plozasiran fuq perjodu ta' 12-il xahar ma żviluppa antikorpi kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibodies) ikkawżati mit-trattament jew imsahħa mit-trattament. Ma kien hemm l-ebda evidenza li tindika li l-farmakokinetika ta' plozasiran inbidlet maż-żmien wara għoti multipli ta' plozasiran.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Ma nstabt l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' plozasiran abbażi tal-età f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni mwettqa b'data minn individwi adulti f'sahħithom u pazjenti (N=146); età ta' 65–74 sena (N=16); età 75–85 sena (N=4) (ara sezzjoni 4.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma nstabt l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' plozasiran abbażi ta' indeboliment tal-kliewi hafif ( $eGFR \geq 60$  sa  $< 90$  mL/min) jew moderat ( $eGFR \geq 30$  sa  $< 60$  mL/min) f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni li nkludiet data minn 23 u 4 pazjenti bi gradi hfief u moderati ta' indeboliment tal-kliewi, rispettivament. Plozasiran ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju ( $eGFR < 30$  mL/min) (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

Ma nstabet l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' plozasiran f' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 4 pazjenti b'żieda fl-AST ta' > ULN u bilirubina totali ta' ≤ ULN, jew bilirubina totali ta' > 1.0 sa 1.5 × ULN u kwalunkwe AST. Plozasiran ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

### *Piż tal-ġisem, BMI*

L-esponimenti fil-plażma ta' Plozasiran ( $C_{max}$  u AUC) huma tipikament aktar baxxi f'pazjenti b'piż tal-ġisem jew BMI oġhla mingħajr effikaċja tat-trattament imnaqqsa, u għalhekk mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti b'piż akbar.

### *Sess, razza, etniċità*

Ma nstabet l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' plozasiran abbażi tas-sess u r-razza jew l-etniċità f' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet data minn 65 (44.5%) mara u 81 (55.5%) raġel ta' razza jew etniċità diversa (67.1% Bojod, 11.0% Suwed, 9.6% Asjatiċi, 2.1% Nattivi mill-Ħawai jew mill-Gżejjer tal-Paċifiku, u 10.3% ta' razza mhallta jew mhux magħrufa).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, kien hemm żieda fin-numru ta' frieh imwiela mejta u tnaqqis sussegwenti fl-indiċi tat-twelid ħaj bid-doża l-għolja, b'marġni tas-sigurtà aġġustat għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, body surface area) ta' 3.1 u 31 darba fil-livell tal-ebda effett avvers osservat (NOAEL, no observed adverse effect level) qabel il-ftim u tal-omm/wara t-twelid.

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar it-tneħħija ta' plozasiran jew il-metaboliti fil-ħalib tal-annimali.

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità fil-firien, ġew osservati adenomi epatoċellulari beninni u inċidenza baxxa ta' karċinomi bid-doża l-għolja. Il-marġini tas-sigurtà fin-NOAEL huma ta' 10 u 16-il darba bbażati fuq il-BSA, u 60 u 53 darba bbażati fuq l-AUC għall-irġiel u n-nisa, rispettivament. Għalkemm ir-rilevanza għall-bnedmin mhix magħrufa, ir-riskju x'aktarx huwa baxx minħabba l-marġini tas-sigurtà għoljin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-frizza.

Il-prodott jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra (15 °C – 25 °C) għal perjodu wieħed sa 30 jum.

Id-data ta' meta jrid jintrema għandha tinkiteb fuq il-kartuna ta' barra (jiġifieri sa 30 jum mid-data li fiha tneħħa mill-friġġ).

Il-prodott għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 30 jum ta' ħażna f' temperatura tal-kamra jew sad-data ta' skadenza stampata fuq il-kartuna ta' barra, skont liema tiġi l-ewwel.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Siringa mimlija għal-lest tal-ħġieġ tat-tip I b' doża waħda b'tapp tal-bromobutyl u labra bi protezzjoni. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 0.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

Daqs tal-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-ġhoti. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur sa safranija. Jekk is-soluzzjoni tkun imdardra jew ikun fiha frak li jidher, il-kontenut m'għandux jiġi injettat u l-prodott mediċinali għandu jintbagħat lura lill-ispizerija.

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra (15 °C – 25 °C) qabel l-injezzjoni. Għandha titneħħa mill-friġġ (2 °C – 8 °C) mill-inqas 30 minuta qabel l-użu. M'għandhomx jintużaw metodi oħra biex issaħħanha (eż. ilma sħun jew microwave).

Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss u mbagħad titpoġġa f' kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta biex tintrema skont il-linji gwida tal-komunità.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited  
One Spencer Dock  
North Wall Quay  
Dublin 1  
D01 X9R7  
L-Irlanda

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/26/2041/001

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Redempro 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest plozasiran

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull siringa mimlija għal-lest b' doża waħda fiha plozasiran sodium ekwivalenti għal 25 mg plozasiran f' soluzzjoni ta' 0.5 mL. Kull mL ta' soluzzjoni fih 50 mg ta' plozasiran.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal taħt il-ġilda.

Użu wieħed.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Data meta għandu jintrema (għall-ħażna f' temperatura ta' 15 °C – 25 °C): \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited  
One Spencer Dock  
North Wall Quay  
Dublin 1  
D01 X9R7  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/26/2041/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Redemplo

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Redemplo 25 mg injezzjoni  
plozasiran  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

0.5 mL

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Redemplo 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest plozasiran

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Redemplo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Redemplo
3. Kif għandek tuża Redemplo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Redemplo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

#### 1. X'inhu Redemplo u għalxiex jintuża

Redemplo fih is-sustanza attiva plozasiran. Jintuża fl-adulti biex jittratta kundizzjoni msejha sindrome ta' kilomikronemija familjali (FCS, familial chylomicronaemia syndrome). FCS jikkawża livelli għoljin b'mod mhux normali ta' xaħmijiet imsejha 'trigliceridi fid-dem'. Dan jista' jwassal għal infjammazzjoni tal-frixa, li tikkawża wġiġh addominali qawwi (uġiġh ta' żaqq).

Redemplo jintuża, flimkien ma' dieta ristretta u b'xaħam baxx ħafna, biex jitbaxxew il-livelli miżjuda ta' trigliceridi fid-dem.

Plozasiran iwaqqaf proteina msejha apolipoproteina C3 (APOC3), li tnaqqas it-tkissir tax-xaħmijiet milli jsir fil-fwied. B'hekk, tippermetti lill-ġisem biex inaqqas il-livelli ta' trigliceridi fid-dem.

Huwa importanti li tkompli d-dieta b'xaħam baxx ħafna u kwalunkwe mediċina oħra li tbaxxi l-lipidi (xaħam) li jkun ordnalek it-tabib tiegħek waqt it-trattament b'Redemplo.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Redemplo

**Tużax Redemplo** jekk inti allergiku għal plozasiran (is-sustanza attiva) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Redemplo jekk għandek id-dijabete jew jekk għandek riskju li tiżviluppa d-dijabete.

### **Tfal u adolexxenti**

Tużax Redemplo jekk għandek inqas minn 18-il sena. Din il-medicina ma gietx studjata f'pazjenti b'età ta' inqas minn 18-il sena.

### **Medicini oħra u Redemplo**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' din il-medicina f'nisa tqal. Għalhekk, tużax Redemplo waqt it-tqala, sakemm ma tingħatax parir biex tagħmel dan mit-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk Redemplo jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Huwa rakkomandat li tiddiskuti t-treddigh mat-tabib tiegħek biex tara x'inhu l-aħjar għalik u għat-tifel/tifla tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Redemplo mhux mistenni li jkollu effett fuq il-hila tiegħek li ssuq jew tuża magni.

### **Redemplo fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tuża Redemplo**

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Inti se tingħata Redemplo biss jekk it-tabib tiegħek ikun ikkonferma li għandek dijanjosi ta' FCS.

Redemplo huwa disponibbli bħala injezzjoni li tingħata taht il-ġilda. L-injezzjoni tista' tingħata fil-parti ta' fuq tad-driegħ (meta tingħata minn persuna li tieħu ħsieb lill-pazjent), fil-koxxa, jew fl-addome, iżda evita ż-żona ta' 5 ċm madwar iż-żokra.

Id-doża rakkomandata hija injezzjoni waħda ta' 25 mg mogħtija darba kull 3 xhur.

Inti jew il-persuna li tieħu ħsiebek se tingħata istruzzjonijiet dwar kif tuża Redemplo skont l-istruzzjonijiet fl-aħħar ta' dan il-fuljett. Meta tuża l-medicina għall-ewwel darba, se tiġi ggwidat u mmonitorjat mill-qrib minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

Qabel ma tuża din il-medicina, huwa importanti wkoll li taqra, tiffhem, u ssegwi mill-qrib l-istruzzjonijiet għall-użu pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

### **Jekk tuża Redemplo aktar milli suppost**

F'każ improbabbli ħafna li inti jew xi persuna oħra bi zball tinjetta wisq medicina (doża eċċessiva), fittex attenzjoni medika urgenti.

### **Jekk tinsa tuża Redemplo**

Jekk tinsa tieħu d-doża tiegħek, injetta d-doża ta' Redemplo li jmiss malajr kemm jista' jkun u erġa' ibda d-dożaġġ kull 3 xhur mid-data tal-aħħar injezzjoni tiegħek. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

### **Jekk tieqaf tuża Redemplo**

Tiqafx tuża Redemplo sakemm ma tkunx qbilt li tagħmel dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- livelli għoljin ta' zokkor fid-demm (iperglicemija)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- dardir
- uġiġħ, ħakk, nefha jew ħmura fis-sit tal-injezzjoni

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- zieda ta' enzimi tal-fwied fid-demm tiegħek (alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase)

#### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'din il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).<sup>\*</sup> Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### 5. Kif taħzen Redemplo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u s-siringa mimlija għal-lest wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Redemplo jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (15 °C – 25 °C) għal perjodu sa 30 jum wara li jitneħħa mill-friġġ. Jekk ma jintużax fi żmien 30 jum, armi Redemplo. Id-data tar-rimi għandha tinkiteb fuq il-kartuna ta' barra fl-ispazju pprovdut (jiġifieri sa 30 jum mid-data li tneħħa mill-friġġ) u m'għandhiex tkun aktar tard mid-data ta' skadenza mniżżla fuq il-kartuna.

Redemplo għandu jkun soluzzjoni ċara, bla kulur sa safranija. Jekk tinnota xi frak fis-soluzzjoni, jew jekk tkun imdardra, tużahiex u rritornaha lill-ispizjar.

Thallatx din il-medicina mal-ebda medicina oħra.

Uża kull siringa mimlija għal-lest darba biss u mbaġħad poġġiha f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif tikseb kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta u kif se tarmih meta jkun mimli.

Tarmix din il-medicina mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Redemplo**

- Is-sustanza attiva hi plozasiran. Kull siringa mimlija għal-lest b'doża waħda fiha plozasiran sodium ekwivalenti għal 25 mg plozasiran f'soluzzjoni ta' 0.5 mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet (għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 2 'Redemplo fih sodium').

### **Kif jidher Redemplo u l-kontenut tal-pakkett**

Redemplo huwa soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest tal-ħġieg b'doża waħda, b'labra, protezzjoni tal-labra u tapp tal-planger. Is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur sa safra.

Daqs tal-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Arrowhead Pharmaceuticals Ireland Limited  
One Spencer Dock  
North Wall Quay  
Dublin 1  
D01 X9R7  
L-Irlanda

### **Manifattur**

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

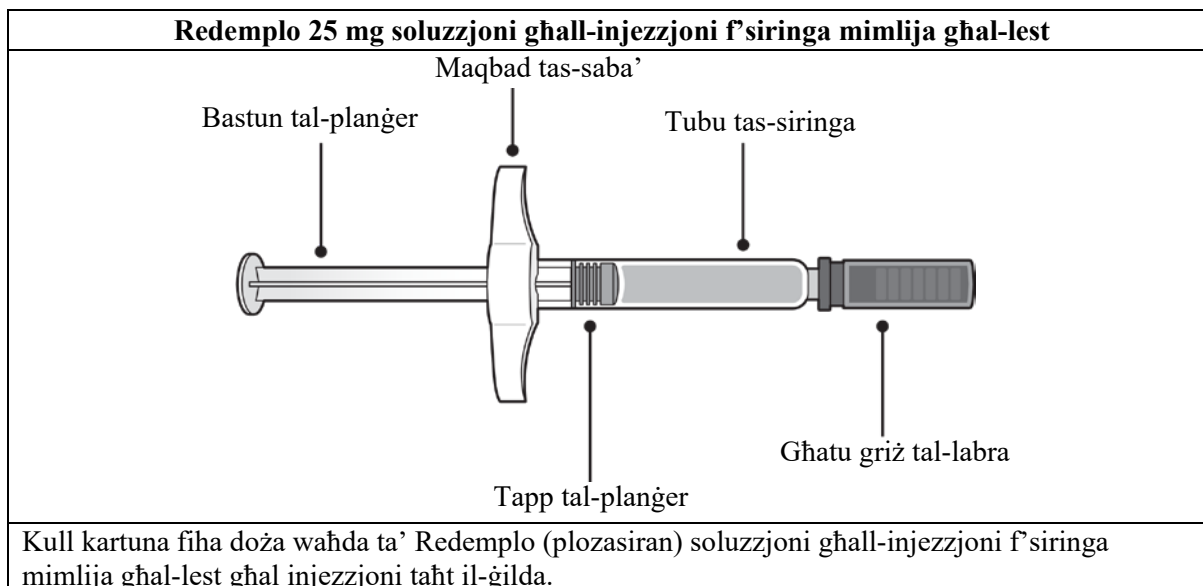
### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**

### **Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

## 7. Istruzzjonijiet għall-użu

Dawn l-Istruzzjonijiet għall-użu' fihom informazzjoni dwar kif tinjetta Redemplo.



### **Informazzjoni importanti li jehtieg li tkun taf qabel ma tinjetta Redemplo**

Redemplo huwa għal injezzjoni taħt il-ġilda biss (injezzjoni direttament taħt il-ġilda).

**Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-użu' kull darba qabel tibda tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Redemplo tiegħek.** Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida. Din l-informazzjoni ma tihux post li tkellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek dwar il-kundizzjoni medika tiegħek jew it-trattament tiegħek. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

### **Kif taħzen Redemplo**

- Żomm is-siringa mimlija għal-lest ta' Redemplo fil-frigġ f'temperatura bejn 2 °C – 8 °C. Tagħmlux fil-friża.
- Redemplo jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (15 °C – 25 °C) għal perjodu sa 30 jum wara li jitneħħa mill-frigġ. Jekk ma jintużax fi żmien 30 jum, armi Redemplo. Id-data tar-rimi għandha tinkiteb fuq il-kartuna ta' barra fl-ispazju pprovdut (jiġifieri sa 30 jum mid-data li tneħħa mill-frigġ) u m'għandhiex tkun aktar tard mid-data ta' skadenza mnizzla fuq il-kartuna. Jekk il-prodott ma jinħażenx f'xi waħda mill-kundizzjonijiet ta' hawn fuq, armi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta u uża siringa mimlija għal-lest ġdida.

**Żomm is-siringa mimlija għal-lest ta' Redemplo fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.**

## Kif tipprepara biex tinjetta Redemplo

### **Pass 1: Iġbor il-materjali kollha meħtieġa għall-injezzjoni**

Fuq wiċċ fejn se taħdem, nadif, imdawwal sew, u ċatt, poġġi:

- Redemplo siringa mimlija għal-lest waħda fil-kartuna
- Imsielah bl-alkoħol (mhux ipprovduti)
- Biċċa tajjara jew garża (mhux ipprovduti)
- Faxxa li tehel (mhux ipprovduta)
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (mhux ipprovdut)

### **Pass 2: Ipprepara biex tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Redemplo**

Aqbad mit-tubu tas-siringa biex tneħhi

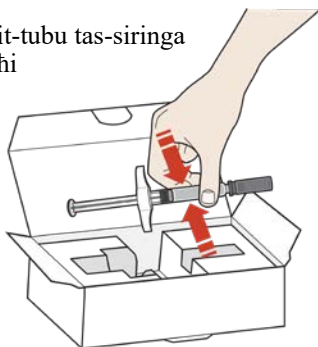


Figura A



Figura B

- Iftah l-għatu tal-kartuna u neħhi s-siringa billi taqbadha mit-tubu u poġġiha fuq wiċċ ċatt (ara **Figura A**).
  - **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk is-sigill li juri jekk gietx imbagħbsa fuq il-kartuna ikun miksur.
  - **Taqbadx u tiġbidx** is-siringa mimlija għal-lest mill-bastun tal-plaġer jew mill-għatu tal-labra.
- **Iċċekkja d-data ta' skadenza ('EXP')** fuq is-siringa mimlija għal-lest ta' Redemplo.
  - **Tużax** jekk id-data ta' 'EXP' jew id-data ta' meta għandha tintrema mniżzla fuq il-kartuna tkun għaddiet.
- Stenna 30 minuta biex is-siringa mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra (15 °C – 25 °C) qabel tinjetta (ara **Figura B**).
  - **Tippruvax issaħhan** is-siringa mimlija għal-lest billi tuża xi sors ta' shana bħal ilma šun jew microwave.
  - **Tneħhix** l-għatu tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta.

### **Pass 3: Iċċekkja l-mediċina u s-siringa**



Figura C

Iċċekkja l-mediċina fis-siringa mimlija għal-lest (ara **Figura C**).

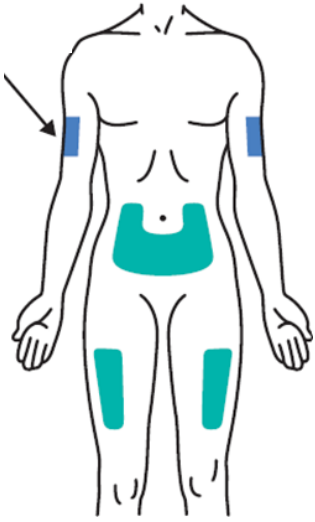
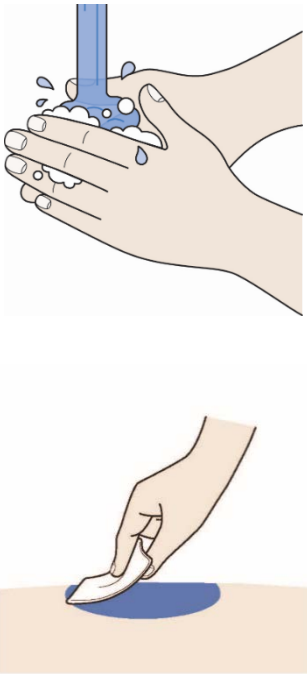
- Il-mediċina għandha tkun ċara u bla kulur sa safra.
  - **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-mediċina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak.
- Huwa normali li tara bżiežaq tal-arja fis-soluzzjoni.

Iċċekkja s-siringa mimlija għal-lest (ara **Figura C**).

- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk xi parti tidher imxaqqa jew miksur.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk l-għatu tal-labra jkun nieqes jew ma jkunx imwaħħal sew.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tużax</b> is-siringa mimlija għal-lest jekk tkun waqgħet fuq wiċċ iebes għax jista' jkun li s-siringa jkollha xi ħsara. Fi kwalunkwe wieħed mill-każijiet imsemmija hawn fuq, hu s-siringa mimlija għal-lest lura lill-ispizjar.</li> </ul>
--	---

## Injezzjoni ta' Redemplo

<b>Pass 4: Aghżel is-sit tal-injezzjoni tiegħek</b>	
<p>Il-parti ta' fuq tad-driegħ għall-persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent biss</p>  <p><b>Figura D</b></p>	<p><b>Tista' tuża (ara Figura D):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il-koxxa</li> <li>• Iż-żaqq (l-addome) hlief għaż-żona ta' 5 ċm madwar iż-żokra.</li> </ul> <p><b>Il-persuni li jiehdu hsieb lill-pazjent</b> jistgħu jużaw ukoll iż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (ara <b>Figura D</b>).</p> <p><b>Tagħzix</b> zona fejn il-ġilda ma tkunx intatta (sensittiva, imbengla, ħamra, iebsa, jew maqsuma), jew ikollha xi ċikatriċi jew stretch marks.</p> <p><b>Tinjettax</b> mediċini oħra fl-istess zona fejn tinjetta din il-mediċina.</p>
<b>Pass 5: Naddaf is-sit tal-injezzjoni</b>	
 <p><b>Figura E</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aħsel idejk sewwa bis-sapun u bl-ilma (ara <b>Figura E</b>).</li> <li>• Naddaf is-sit tal-injezzjoni tiegħek b'imselha bl-alkoħol u ħalli l-ġilda tiegħek tinxef qabel ma tinjetta (ara <b>Figura E</b>). <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tmissx</b> din iż-żona tal-ġilda mill-ġdid qabel ma tinjetta.</li> </ul> </li> </ul>

### Pass 6: Nehhi l-ghatu tal-labra

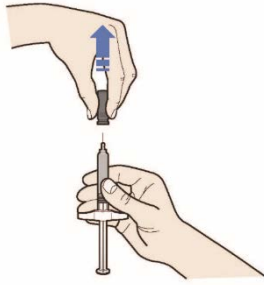


Figura F

- Żomm is-siringa mit-tubu, bil-labra thares 'il bogħod minnek.
- Nehhi l-ghatu tal-labra billi tiġbdu dritt 'il barra 'il bogħod minn ġismek. (ara **Figura F**).
  - **Iddawwarx** u **tghawwiġx** l-ghatu tal-labra.
- Evita li timbotta l-plaġer qabel ma tkun lest biex tinjetta.
  - **Thallix** il-labra tmiss ma' xi wiċċ.
  - **Tpoġġix** l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.

### Pass 7: Oqros il-ġilda u dahhal il-labra

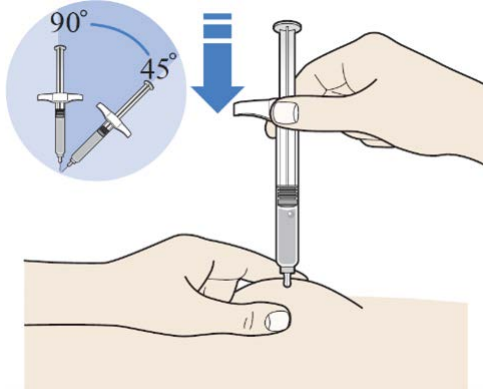


Figura G

- Żomm is-siringa f'id waħda.
- Oqros bil-mod u żomm tinja ta' ġilda fis-sit tal-injezzjoni.
- Dahhal il-labra f'angolu ta' 45° sa 90° (ara **Figura G**).
- **Żomm il-ġilda maqrusa waqt li ddahhal il-labra u waqt l-injezzjoni.**
  - **Tpoġġix** subghajk fuq il-bastun tal-plaġer qabel l-injezzjoni.

### Pass 8: Żomm il-ġilda maqrusa u imbotta l-plaġer 'l isfel

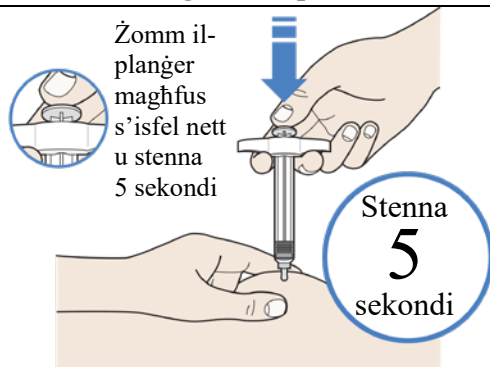


Figura H

- Waqt li toqros il-ġilda, imbotta l-bastun tal-plaġer s'isfel nett billi tuża pressjoni bil-mod u kostanti (ara **Figura H**).
- Wara li l-plaġer ikun imbuttat s'isfel nett, **żomm il-plaġer 'l isfel u ghodd 5 sekondi bil-labra mdaħħla ghalkollox biex tiżgura li tinghata d-doża shiha** (ara **Figura H**).

### Pass 9: Lesti l-injezzjoni

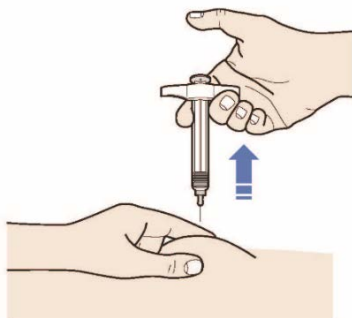


Figura I

- B'attenzjoni nehhi s-siringa minn mal-ġilda (ara **Figura I**).
  - **Tiġbidx** il-plaġer 'il fuq b'idejk. Nehhi s-siringa billi tiġbidha dritt 'il fuq.
  - **Toghroxx** is-sit tal-injezzjoni.
- Poġġi l-ghatu u s-siringa użati f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta immedjatament.
  - **Tpoġġix** l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.



**Figura J**

**Tużax il-mediċina li jkun fadal fis-siringa użata.**

- Poġġi s-siringa użata u l-ghatu tal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta immedjatament wara l-użu.
  - **Tpoġġix l-ghatu tal-labra lura fuq is-siringa.**
- **Tarmix** is-siringa mal-iskart domestiku tiegħek (ara l-**Figura J**). Jekk m'għandekx kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta, tista' tuża kontenitur domestiku li:
  - huwa magħmul minn plastik iebes (heavy-duty)
  - jista' jingħalaq b'ghatu li jagħlaq sewwa u li ma jittaqqabx, u li l-oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta ma jkunux jistgħu johorġu minnu
  - iżomm wieqaf u stabbli waqt l-użu
  - ma johroġx likwidu minnu
  - huwa ttikkettjat kif suppost biex iwissi dwar skart perikoluż gewwa l-kontenitur.
- Meta l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta tiegħek ikun kważi mimli, se jkollok bżonn issegwi l-linji gwida lokali tiegħek għall-mod it-tajjeb ta' kif għandek tarmi l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta. Jista' jkun hemm liġijiet lokali speċjali dwar kif għandek tarmi labar u siringi użati. Staqsi lill-ispizjar tiegħek għal aktar dettalji dwar kif għandek tarmi l-oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta fil-lokalità tiegħek.

**Tarmix il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta użati tiegħek mal-iskart domestiku tiegħek sakemm il-linji gwida lokali tiegħek ma jippermettux dan. Tirriċiklax il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta użat.**