

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dawnzera 80 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 80 mg de donidalorsén (como donidalorsén sódico) en 0,8 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente, de incolora a amarilla con un pH de aproximadamente 7,4 y una osmolalidad de aproximadamente 290 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dawnzera está indicado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con AEH.

Posología

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos y adolescentes de 12 años o más es de 80 mg de donidalorsén mediante inyección subcutánea una vez al mes.

Se puede considerar un intervalo de administración de 80 mg una vez cada 2 meses si el paciente está bien controlado (p. ej., libre de crisis) durante al menos 3 meses mientras recibe Dawnzera.

Basándose en los datos clínicos, se observa una reducción gradual de la tasa de crisis ya en la semana 1 después de la dosis inicial de donidalorsén con un efecto máximo esperado tras 1 mes.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes con AEH con C1-INH normal (nC1-INH) que hayan mostrado una reducción insuficiente de las crisis tras 4 meses de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1).

Dawnzera no está indicado para el tratamiento de crisis agudas de AEH (ver sección 4.4).

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe indicar al paciente o al cuidador que la administre lo antes posible. A partir de entonces, la administración de la siguiente dosis debe reanudarse con la frecuencia de administración prescrita (una vez al mes o una vez cada 2 meses) a partir de la fecha de la dosis administrada más recientemente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis de donidalorsén en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

Dawnzera no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia moderada o grave. Donidalorsén solo debe utilizarse en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de donidalorsén en pacientes con insuficiencia renal leve.

Dawnzera no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ni en pacientes con enfermedad renal terminal. Donidalorsén solo debe utilizarse en estos pacientes si el beneficio clínico previsto supera el riesgo.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de donidalorsén en niños < 12 años. No se dispone de datos.

Ver secciones 4.8 y 5.1.

Cambio desde otros medicamentos profilácticos para el AEH

Se recomiendan las siguientes pautas de tratamiento (Tabla 1) para los pacientes que cambien su tratamiento profiláctico para el AEH desde berotralstat, un inhibidor de la C1 esterasa o lanadelumab a Dawnzera (ver sección 5.1).

Tabla 1: Pauta de tratamiento para pacientes que cambian desde otro tratamiento profiláctico a Dawnzera.

Otro tratamiento profiláctico	Pauta de tratamiento recomendada al cambiar a Dawnzera
Berotralstat	Continuar tomando la dosis actual de berotralstat durante 14 días tras iniciar el tratamiento con Dawnzera.
Inhibidor de la C1 esterasa	Continuar tomando la dosis actual del inhibidor de la C1 esterasa durante 14 días tras iniciar el tratamiento con Dawnzera.
Lanadelumab	Administrar la última dosis de lanadelumab 14 días antes de iniciar el tratamiento con Dawnzera.

Forma de administración

Dawnzera está indicado únicamente para uso subcutáneo.

Dawnzera debe administrarse como inyección subcutánea en el abdomen, en la parte superior del muslo o, únicamente por cuidadores, en la parte posterior de la zona superior del brazo. Se recomienda rotar el lugar de la inyección.

Dawnzera no debe inyectarse en zonas donde la piel esté sensible, con hematomas, enrojecida, dura, infectada o con cambios de color.

Tras recibir la formación adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el paciente o cuidador pueden inyectar Dawnzera si el médico lo considera apropiado. En el prospecto y en las instrucciones de uso se proporcionan instrucciones completas para la administración con la pluma precargada.

Para obtener más instrucciones sobre la preparación y precauciones especiales de manipulación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad, incluida anafilaxia

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia (ver sección 4.8). En caso de reacción de hipersensibilidad grave, debe interrumpirse inmediatamente la administración de donidalorsén e iniciarse el tratamiento adecuado.

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indicarles que soliciten atención médica de inmediato e interrumpan el uso de donidalorsén si se producen reacciones de hipersensibilidad graves.

Generales

Dawnzera no está indicado para el tratamiento de crisis agudas de AEH. En caso de un ataque intercurrente de AEH, el tratamiento individualizado se debe iniciar con un medicamento de rescate aprobado.

Hay pocos datos disponibles sobre el uso de donidalorsén en pacientes con AEH con HAE-nC1INH (ver sección 5.1). No se espera que los pacientes con AEH con nC1-INH que tengan mutaciones no asociadas a la vía del sistema calicreína-cinina (KKS, por sus siglas en inglés) respondan a Dawnzera.

Se recomienda realizar pruebas genéticas, si están disponibles, de acuerdo con las directrices actuales para el AEH e interrumpir el tratamiento si no se observa respuesta clínica (ver secciones 4.2 y 5.1).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica con donidalorsén. Los estudios *in vitro* muestran que donidalorsén no es un sustrato o inhibidor de los transportadores, no interactúa con sustancias activas de alta unión a proteínas plasmáticas y no es un sustrato ni un inhibidor/inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP). No se espera que donilorsén cause o se vea afectado por

interacciones farmacológicas mediadas por transportadores de fármacos, unión a proteínas plasmáticas o enzimas CYP.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de donidalorsén en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de donidalorsén durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que donidalorsén/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con donidalorsén tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad humana.

Donidalorsén no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad y la toxicidad para el desarrollo embrionario temprano en modelos murinos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Dawnzera sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con 80 mg de donidalorsén cada 4 semanas fueron reacciones en el lugar de la inyección (24,4 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a donidalorsén notificadas en ensayos clínicos se muestran en la tabla a continuación.

Todas las RAM se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia; muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento donidalorsén

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluida anafilaxia)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección ^a	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de enzimas hepáticas ^b	Muy frecuentes

^a Las reacciones en el lugar de la inyección también incluyen: eritema, cambio de color, dolor, prurito, induración, hematoma, exfoliación, hipersensibilidad e hinchazón.

^b Principalmente leve, y en la mayoría de los casos en alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad, incluida anafilaxia

En los ensayos clínicos, se notificó una reacción de hipersensibilidad grave de anafilaxia en un paciente. Los síntomas incluyeron erupción generalizada, disnea, dolor torácico e hinchazón perioral (ver secciones 4.3 y 4.4).

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante los ensayos doble ciego controlados con placebo, se observaron reacciones en el lugar de la inyección. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron no graves, de intensidad leve a moderada y generalmente se resolvieron con el tiempo. En algunos pacientes, las reacciones en el lugar de la inyección, como eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección y cambio de color en el lugar de la inyección, persistieron durante 2 o más días. En un paciente que recibió dosis superiores a las indicadas en la ficha técnica de conformidad con el protocolo, el cambio de color en el lugar de la inyección provocó la interrupción permanente del tratamiento.

Población pediátrica

La seguridad de donidalorsén se evaluó en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en un subconjunto de 7 pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad. El perfil de seguridad en estos pacientes adolescentes fue similar al observado en pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay información disponible para identificar posibles signos y síntomas de sobredosis. Si se producen síntomas, se recomienda el tratamiento sintomático. No hay ningún antídoto disponible.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes hematológicos, fármacos utilizados en el angioedema hereditario, código ATC: B06AC09.

Mecanismo de acción

Donidalorsén es un oligonucleótido antisentido (ASO) modificado con 2'-O-metoxietil conjugado a un grupo triantenario de N-acetilgalactosamina (GalNAc₃) que provoca la degradación del ARNm de la precalicreína (PKK) mediada por ribonucleasa H1 (RNasa H1) mediante la unión selectiva al ARNm de PKK, lo que resulta en una reducción de la producción de la proteína PKK. PKK es una proenzima de la calicreína plasmática, que provoca la liberación de bradicinina, un potente vasodilatador que causa inflamación e hinchazón en el AEH.

Efectos farmacodinámicos

En el Ensayo 1, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración en pacientes adultos y pediátricos (≥ 12 años) con AEH 1 o AEH 2 (ver eficacia clínica y seguridad a continuación), se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas de PKK. El cambio porcentual medio desde el inicio hasta la semana 24 en las concentraciones plasmáticas mínimas de PKK indicó reducciones del 73 % y del 47 % después del tratamiento con 80 mg de donidalorsén cada 4 semanas y cada 8 semanas, respectivamente, en comparación con el 2 % en el grupo de placebo.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Dawnzera para la prevención de las crisis de angioedema en pacientes se estudió en el Ensayo 1.

Ensayo 1: "OASIS-HAE"

El Ensayo 1 incluyó a 90 (48 mujeres y 42 hombres) pacientes adultos y pediátricos (≥ 12 años) con al menos 2 crisis confirmadas por el investigador durante el periodo de preinclusión de 8 semanas, que recibieron al menos 1 dosis del producto en investigación (PEI). Los pacientes pediátricos eran 7 adolescentes de 12 años o más; además, el ensayo incluyó a 2 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). 3 pacientes tenían un peso corporal < 50 kg al inicio, de los cuales 2 eran adolescentes (ver también sección 5.2). Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 a uno de dos grupos para recibir el tratamiento del estudio o bien una vez cada 4 semanas (grupo cada 4 semanas) o bien una vez cada 8 semanas (grupo cada 8 semanas). En cada grupo, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:1 para recibir Dawnzera 80 mg o un volumen equivalente de placebo. Los 2 grupos tratados con placebo agruparon para el análisis. Se solicitó a los pacientes que interrumpieran el uso de otros medicamentos profilácticos para el AEH antes de entrar en el ensayo; sin embargo, se permitió a todos los pacientes utilizar medicamentos de rescate para el tratamiento de cualquier ataque intercurrente de AEH.

En general, el 93 % de los pacientes tenían AEH 1 y el 7 %, AEH 2. Se notificaron antecedentes de crisis de angioedema laríngeo en el 52 % de los pacientes y el 18 % de los pacientes estaban en tratamiento profiláctico antes de la inclusión en el estudio. La tasa media de crisis de AEH durante el periodo prospectivo de preinclusión (tasa de crisis inicial) fue de 3,33 (DE 2,086) crisis/4 semanas y se observó una tasa de crisis de > 2 crisis/4 semanas en el 69 % de los pacientes en general.

Donidalorsén administrado cada 4 u 8 semanas produjo reducciones estadísticamente significativas en la tasa de crisis de AEH (número de crisis de AEH confirmadas por el investigador cada 4 semanas) en comparación con placebo. Se observó una respuesta sostenida a donidalorsén con disminuciones

medias con respecto al inicio en la tasa de crisis de AEH durante todo el periodo de tratamiento en los grupos de tratamiento con Dawnzera.

Tabla 3: Resultados de las variables de eficacia principal y secundarias (grupo de análisis completo)

Estadísticas de las variables	Placebo (N=22)	Dawnzera 80 mg c4s (N=45)	Dawnzera 80 mg c8s (N=23)
Tasa de crisis de AEH cada 4 semanas, desde el inicio hasta la semana 24*			
Media de MC (IC 95 %) de la tasa de crisis	2,26 (1,66, 3,09)	0,44 (0,27, 0,73)	1,02 (0,65, 1,59)
% de reducción (IC 95 %) con respecto al placebo		-81 (-89, -65)	-55 (-74, -22)
Valor de p chi-cuadrado de Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Tasa de crisis de AEH cada 4 semanas, desde la semana 4 hasta la semana 24			
Media de MC (IC 95 %) de la tasa de crisis a partir de la segunda dosis (semana 4)	2,25 (1,59, 3,18)	0,30 (0,15, 0,58)	0,90 (0,53, 1,52)
% de reducción (IC 95 %) con respecto al placebo a partir de la segunda dosis (semana 4)		-87 (-94, -72)	-60 (-79, -25)
Valor de p chi-cuadrado de Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Tasa de crisis de AEH moderadas o graves[†] cada 4 semanas, desde la semana 4 hasta la semana 24			
Media de MC (IC 95 %) de la tasa de crisis moderadas o graves a partir de la segunda dosis (semana 4)	1,15 (0,72, 1,83)	0,12 (0,04, 0,35)	0,68 (0,37, 1,23)
% de reducción (IC 95 %) con respecto al placebo a partir de la segunda dosis (semana 4)		-89 (-97, -66)	-41 (-72, 26)
Valor de p chi-cuadrado de Wald		< 0,001 [‡]	NS
Crisis de AEH cada 4 semanas que requieren tratamiento agudo, desde la semana 4 hasta la semana 24			
Media de MC (IC 95 %) de las crisis de AEH que requieren tratamiento agudo a partir de la segunda dosis (semana 4)	1,80 (1,23, 2,62)	0,15 (0,06, 0,39)	0,59 (0,31, 1,15)
% de reducción (IC 95 %) con respecto al placebo a partir de la segunda dosis (semana 4)		-92 (-97, -77)	-67 (-85, -29)
Valor de p chi-cuadrado de Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

IC = intervalo de confianza; AEH = angioedema hereditario; MC = mínimos cuadrados; N = número de pacientes en el grupo de tratamiento específico; NS = no estadísticamente significativo; c4s = cada 4 semanas; c8s = cada 8 semanas.

*Variable principal de eficacia = comparación del número normalizado en el tiempo de crisis de AEH confirmadas por el investigador cada 4 semanas desde el inicio hasta la semana 24 entre el grupo de Dawnzera 80 mg c4s y el grupo placebo.

† Moderada: limitación de la actividad de leve a moderada, necesita cierta ayuda; grave: limitación notable de la actividad, necesita ayuda.

‡ Estadísticamente significativo.

En 4 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años) del grupo de c4s, se observó una disminución del 97,1 % (IC 95 %: -106,26 %, -88,01 %) con respecto al inicio (periodo de preinclusión) en la tasa de crisis de AEH normalizada por tiempo (cada 4 semanas) desde la semana 0 hasta la semana 24.

Otras variables secundarias del ensayo predefinidas incluyeron la proporción de pacientes con respuesta al PEI y el porcentaje de pacientes con actividad del angioedema bien controlada. La proporción de pacientes con una reducción ≥ 50 %, ≥ 70 %, ≥ 90 % y 100 % (libre de crisis) con respecto al inicio en la tasa de crisis de AEH desde la semana 4 hasta la semana 24 en el grupo de tratamiento con Dawnzera fue del 93 %, 82 %, 62 % y 53 %, respectivamente, en el grupo de 80 mg c4s y del 83 %, 65 %, 48 % y 35 %, respectivamente, en el grupo de 80 mg c8s, en comparación con el 27 %, 18 %, 9 % y 9 %, respectivamente, en el grupo de placebo.

El número de pacientes con enfermedad bien controlada en la semana 24 en el grupo de tratamiento con Dawnzera según la puntuación de la Prueba de control del angioedema (Angioedema Control Test, AECT, por sus siglas en inglés) ≥ 10 en la semana 24 fue de 41 (91 %) en el grupo de 80 mg c4s y de 17 (74 %) en el grupo de 80 mg c8s, en comparación con 9 (41 %) en el grupo de placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

Se observó una mejora en los grupos de tratamiento con Dawnzera en comparación con el placebo en la puntuación total del Cuestionario de calidad de vida del angioedema (AE-QoL). Una reducción de 6 puntos se considera una mejora clínicamente significativa. Para la puntuación total de AE-QoL en la semana 24, el cambio medio de mínimos cuadrados con respecto al inicio en el grupo de tratamiento con Dawnzera fue de -24,8 y -19,9 para el grupo de 80 mg c4s ($p < 0,001$) y de 80 mg c8s, respectivamente, en comparación con -6,2 en el grupo de placebo.

Ensayo 2: “OASISplus”

Un total de 147 pacientes adultos y pediátricos (≥ 12 años) con AEH 1 o AEH 2 recibieron al menos 1 dosis de Dawnzera en un ensayo de extensión abierto (Ensayo 2) de hasta 3 años. De estos, 83 pacientes recibieron tratamiento previo con Dawnzera o placebo en el Ensayo 1 y se incluyeron en el grupo de continuación. Los pacientes que no procedían del otro ensayo ($n=64$) debían seguir tomando su tratamiento profiláctico anterior para el AEH (berotralstat, inhibidores de la C1 esterasa o lanadelumab) durante el periodo de preinclusión de conformidad con las respectivas pautas de tratamiento recomendadas en base a la semivida de cada uno de los medicamentos (ver sección 4.2).

Grupo de continuación de la extensión abierta (pacientes transferidos del Ensayo 1, $n = 83$)

Después de 52 semanas de tratamiento con Dawnzera, los pacientes mostraron una reducción media sostenida del 93 % en la tasa de crisis de AEH en comparación con el inicio (0,22 frente a 3,42 crisis/4 semanas), con un aumento de la enfermedad bien controlada mediante la prueba AECT del 20,3 % al 91,3 % en el grupo de c4s y del 41,7 % al 100,0 % en el grupo c8s, junto con mejoras en las puntuaciones de AE-QoL en la semana 24.

Grupo de novo (pacientes tratados previamente con otros medicamentos profilácticos para el AEH a largo plazo, $n = 64$)

Durante el cambio de lanadelumab, berotralstat o inhibidor de C1-esterasa a Dawnzera, no se observó ningún aumento en la tasa de crisis de AEH, con una reducción de las tasas medias del 66,1 % (IC del 95 %: -79,69, -52,55) en la semana 52, y el control general de la enfermedad mediante AECT mejoró

del 66,7 % al 93,0 % en la semana 16, y las puntuaciones de AE-QoL mostraron reducciones significativas en todos los grupos.

Ensayo 3: Ensayo fase II que incluye a pacientes con AEH con nC1INH

El ensayo fase II tenía un grupo abierto para pacientes con AEH con nC1INH. Se incluyó a 3 pacientes adultos que recibieron 80 mg de donidalorsén cada 4 semanas durante un máximo de 16 semanas. Ninguno de estos pacientes tenía una mutación establecida en el gen del factor XII, del plasminógeno o de la angiopoyetina-1 y solo uno tenía antecedentes familiares positivos.

En los 3 pacientes con AEH con nC1-INH, se produjo una reducción general del 76 % en la tasa de crisis de AEH durante el periodo de tratamiento. La reducción en la tasa media de crisis de AEH fue de 4,23 crisis/4 semanas durante el periodo de preinclusión a 1,52 crisis/4 semanas desde el inicio hasta la semana 16. Un paciente no sufrió crisis desde la semana 1 hasta el final del tratamiento. La calidad de vida mejoró de forma simultánea.

Se observó una reducción en la tasa mensual de crisis de angioedema confirmadas por el investigador en los tres pacientes incluidos con AEH con niveles normales de C1 inhibidor funcional y antigénico tras la administración mensual de 80 mg de donidalorsén.

Inmunogenicidad

Se detectaron con frecuencia anticuerpos antifármaco (AAF). Los AAF no afectaron a las concentraciones plasmáticas máximas, pero aumentaron las concentraciones plasmáticas mínimas. No se observó evidencia del impacto de los AAF sobre la farmacodinámica, la eficacia o la seguridad; sin embargo, los datos disponibles son limitados para extraer conclusiones definitivas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Dawnzera en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del angioedema hereditario para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario. Ver sección 4.2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de donidalorsén se evaluaron tras la administración subcutánea de múltiples dosis cada 4 semanas en sujetos sanos y cada 4 semanas o cada 8 semanas en pacientes con AEH.

La exposición a donidalorsén (área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo [AUC]) aumentó de manera dependiente de la dosis tras dosis subcutáneas que oscilaron entre 20 y 80 mg en voluntarios sanos, pero fue mayor que proporcional a la dosis en todo el intervalo de dosis.

Las estimaciones poblacionales (media geométrica) de la concentración plasmática máxima en estado estacionario ($C_{máx,ee}$), la concentración plasmática mínima ($C_{min,ee}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo durante el intervalo de administración ($AUC_{\tau,ee}$) se presentan en la Tabla 4. No se observó acumulación de $C_{máx}$ y AUC de donidalorsén en plasma tras la administración repetida cada 4 semanas.

Tabla 4: Resumen de los parámetros farmacocinéticos simulados del análisis farmacocinético poblacional tras la administración de donidalorsén 80 mg c4s o 80 mg c8s en pacientes con AEH en estado estacionario

Parámetros farmacocinéticos (media geométrica)	Donidalorsén	
	80 mg c4s	80 mg c8s
$C_{\text{máx,ee}}$ (ng/ml)	417	416
$C_{\text{mín,ee}}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ee}$ (ng·h/ml)	5 240	5 210

$AUC_{\tau,ee}$ = área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo a lo largo del intervalo de administración en estado estacionario; $C_{\text{máx,ee}}$ = concentración plasmática máxima en estado estacionario; $C_{\text{mín,ee}}$ = concentración plasmática mínima en estado estacionario; c4s = cada 4 semanas; c8s = cada 8 semanas.

Absorción

Tras la administración subcutánea, donidalorsén se absorbe con el paso del tiempo hasta una concentración plasmática máxima en aproximadamente 2,5 horas después de la dosis, según las estimaciones poblacionales.

Distribución

Se espera que donidalorsén se distribuya principalmente en el hígado y la corteza renal tras la administración subcutánea. La estimación poblacional del volumen de distribución aparente para el compartimento central (V_c/F) y periférico (V_p/F) fue de 69,8 l y 1 840 l, respectivamente. Donidalorsén se une en gran medida a proteínas plasmáticas humanas (unión > 98 %) *in vitro*.

Biotransformación

Donidalorsén se metaboliza en el hígado mediante endonucleasas y exonucleasas en fragmentos de oligonucleótidos cortos de diversos tamaños.

Eliminación

La estimación poblacional de la semivida de eliminación terminal de donidalorsén en un paciente típico con AEH es de aproximadamente 1 mes.

La fracción media del ASO inalterado eliminado en orina fue inferior al 1 % de la dosis administrada en sujetos sanos en el plazo de 24 horas. Los metabolitos relacionados se liberan mínimamente a la circulación y posteriormente se excretan rápidamente en la orina o las heces.

Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales no mostraron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética o la farmacodinámica de donidalorsén según la edad (de 12 a 74 años), el sexo, la insuficiencia renal leve ($TFGe \geq 60$ a < 90 ml/min/1,73 m²) o la insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq 1 \times$ LSN y AST $> 1 \times$ LSN, o bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ LSN con cualquier valor de AST). Los valores previstos del AUC de donidalorsén para el intervalo de peso corporal de 30-40 kg fueron $> 17\,500$ ng·h/ml, $> 10\,000$ ng·h/ml para 40-50 kg y alrededor de $10\,000$ ng·h/ml para 50-60 kg. Los valores correspondientes para los pacientes con pesos corporales > 60 kg fueron $< 7\,500$ ng·h/ml. Donidalorsén no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, enfermedad renal terminal o insuficiencia hepática moderada o grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rasH2), la administración subcutánea de donidalorsén (5, 10, 20 o 60 mg/kg) o un sustituto específico para roedores (10 mg/kg) una vez cada 2 semanas no produjo un aumento de los tumores malignos, lo que indica una falta de riesgo carcinogénico para los seres humanos.

Genotoxicidad

Donidalorsén dio negativo para genotoxicidad en ensayos *in vitro* (mutación inversa bacteriana, aberración cromosómica en células pulmonares de hámster chino) e *in vivo* (micronúcleos de médula ósea de ratón).

Embarazo, lactancia y fertilidad

La administración subcutánea de donidalorsén (0, 5, 10 o 20 mg/kg/semana) o de un inhibidor activo en roedores de PKK (5 mg/kg/semana) a ratones cada dos días durante el embarazo y semanalmente durante la lactancia no produjo efectos adversos en el desarrollo prenatal y posnatal.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratones, las concentraciones de donidalorsén en la leche materna de ratones lactantes aumentaron de forma dependiente de la dosis a dosis ≥ 10 mg/kg/semana, pero estas concentraciones de donidalorsén en la leche materna fueron $> 3\ 000$ veces inferiores a las concentraciones tisulares observadas. Aunque se detectó donidalorsén en la leche materna de ratón, no se esperaba una exposición sistémica en las crías debido a la falta de absorción oral de donidalorsén.

En estudios con animales, la administración de donidalorsén o un sustituto farmacológicamente activo específico para roedores en un estudio combinado de toxicidad para la fertilidad y el desarrollo embriofetal en ratones no produjo efectos sobre la fertilidad masculina y femenina ni sobre el desarrollo embriofetal.

La administración subcutánea de donidalorsén (0, 1, 4 o 10 mg/kg/semana) o de un inhibidor activo en roedores de la precaliceína (PKK, por sus siglas en inglés) (4 mg/kg/semana) a ratones macho y hembra semanalmente, antes y durante el apareamiento, y de forma continuada cada dos días en hembras durante todo el periodo de organogénesis, no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, el embarazo o el desarrollo embriofetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dihidrógeno fosfato de sodio (E 339)
Hidrógeno fosfato disódico (E 339)
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (E 507) (para el ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (E 524) (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Dawnzera puede conservarse en el envase original a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un único periodo de hasta 6 semanas, pero no después de la fecha de caducidad.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,8 ml de solución estéril en una jeringa de vidrio de tipo I de un solo uso con una aguja de acero inoxidable con rosca, un protector de aguja rígido y un tapón del émbolo de elastómero de clorobutilo siliconado. El recipiente principal lleno y la pluma se ensamblan formando una pluma precargada, que está etiquetada y envasada en una caja opaca con una partición para proteger la pluma precargada de la luz.

Envase de una pluma precargada.

Envase de tres plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la aplicación, los pacientes y/o cuidadores deben recibir formación sobre la preparación y administración adecuadas de Dawnzera (consulte las Instrucciones de uso).

- La pluma precargada de dosis única debe sacarse de la nevera 30 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente. No deben utilizarse otros métodos de calentamiento.
- La pluma precargada debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. La solución debe ser transparente y de incolora a amarilla. La solución no debe inyectarse si parece congelada. La pluma precargada no debe utilizarse si se observan turbidez, partículas o cambio de color antes de la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2001/001
EU/1/25/2001/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dawnzera 80 mg solución inyectable en pluma precargada
donidalorsén

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 80 mg de donidalorsén (como donidalorsén sódico) en 0,8 ml de solución

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dihidrógeno fosfato de sodio (E 339), hidrógeno fosfato disódico (E 339), cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico (E 507), hidróxido de sodio (E 524). Consulte el prospecto para mayor información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada

3 plumas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Uso subcutáneo.

Abrir aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un único periodo de hasta 6 semanas.

Fecha de eliminación: _____

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2001/001 (envase con una pluma)
EU/1/25/2001/002 (envase con tres plumas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Dawnzera

17. IDENTIFICADOR ÚNICO CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dawnzera 80 mg inyección
donidalorsén
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,8 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Dawnzera 80 mg solución inyectable en pluma precargada donidalorsén

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Dawnzera y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dawnzera
3. Cómo usar Dawnzera
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dawnzera
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Dawnzera y para qué se utiliza

Dawnzera es un tipo de medicamento denominado inhibidor oligonucleótido antisentido que contiene el principio activo donidalorsén. Se utiliza en pacientes de 12 años o más con angioedema hereditario (AEH) para prevenir crisis de angioedema.

El AEH es una afección hereditaria en la que la sangre no tiene suficiente cantidad de una proteína llamada “inhibidor de C1” o en la que el inhibidor de C1 no funciona correctamente. Esto provoca demasiada “calicreína plasmática”, que a su vez produce niveles más altos de una sustancia llamada bradicinina en el torrente sanguíneo. Los niveles altos de bradicinina hacen que los vasos sanguíneos se ensanchen y filtren líquido al tejido circundante, lo que provoca las crisis de hinchazón observadas en el AEH. Los síntomas pueden incluir dolores de estómago e hinchazón de manos y pies, cara, párpados, labios o lengua, laringe (que puede dificultar la respiración), genitales, estómago e intestinos

El principio activo de Dawnzera, donidalorsén, bloquea la actividad de la calicreína plasmática, lo que ayuda a reducir la cantidad de bradicinina en el torrente sanguíneo y previene los síntomas del AEH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Dawnzera

No use Dawnzera

Si es alérgico al donidalorsén o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Dawnzera.

Dawnzera puede causar reacciones alérgicas graves (ver sección 4). Si tiene una reacción alérgica grave a Dawnzera, busque asistencia médica de urgencia **inmediatamente**. Los síntomas pueden incluir:

- erupción cutánea (en la piel)
- dificultad para respirar
- opresión en el pecho
- sibilancias (silbidos)
- hinchazón alrededor de la boca
- latido cardíaco (del corazón) rápido

Dawnzera no está indicado para su uso durante una crisis aguda de AEH. Si experimenta una crisis de AEH intercurrente, debe usar su medicamento de rescate habitual para tratarla.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Dawnzera en niños menores de 12 años. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Dawnzera

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Se desconoce si Dawnzera afecta a otros medicamentos o si se ve afectado por otros medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

La información sobre la seguridad de Dawnzera durante el embarazo y la lactancia es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de donidalorsén durante el embarazo.

Este medicamento puede pasar a la leche materna y se desconoce si puede afectar a su bebé. Su médico comentará con usted si debe interrumpir el tratamiento con este medicamento durante la lactancia o si debe interrumpir la lactancia.

Su médico comentará con usted los riesgos y beneficios de usar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Dawnzera contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por pluma precargada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Dawnzera

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dawnzera es una solución que se suministra en una pluma precargada inyectable de un solo uso.

Cuánto Dawnzera se debe usar

La dosis recomendada es una pluma precargada una vez al mes. Si no ha tenido crisis durante un periodo largo, su médico podría cambiar la dosis a una pluma cada 2 meses.

Cómo inyectar Dawnzera

Su tratamiento se iniciará y se gestionará bajo la supervisión de un médico con experiencia en la atención de pacientes con AEH. Usted o un cuidador pueden inyectar este medicamento después de recibir la formación adecuada. Un médico, farmacéutico o enfermero debe mostrarle cómo preparar e inyectar Dawnzera correctamente antes de usarlo por primera vez. No se inyecte usted mismo/a ni a otra persona hasta que haya recibido formación para inyectar el medicamento.

Si se inyecta Dawnzera usted mismo/a o si su cuidador se lo inyecta, usted o su cuidador deben leer atentamente y seguir las instrucciones detalladas en las “Instrucciones de uso”.

- Dawnzera debe inyectarse bajo la piel (inyección subcutánea).
- **No inyectar**
 - a menos de 5 cm del ombligo.
 - en piel sensible, amoratada, enrojecida, dura, infectada o con cambios en el color de la piel.
 - en cicatrices o piel dañada.
- Inserte la aguja en el tejido adiposo del vientre (abdomen), la parte delantera del muslo o la parte posterior alta del brazo.
- Las inyecciones en la parte posterior alta del brazo solo deben ser administradas por cuidadores.
- Inyecte el medicamento en un lugar diferente cada vez.
- Utilice cada pluma precargada de Dawnzera solo una vez.

Si usa más Dawnzera del que debe

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si usa demasiado Dawnzera.

Si olvidó usar Dawnzera

No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Administre la dosis olvidada tan pronto como se acuerde. A partir de entonces, reanude la administración con la frecuencia de administración prescrita (una vez al mes o una vez cada 2 meses) a partir de la fecha de la administración de la dosis más reciente.

Si interrumpe el tratamiento con Dawnzera

Es importante que siga inyectándose Dawnzera según las instrucciones de su médico, incluso aunque se sienta mejor.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Este medicamento puede provocar una reacción alérgica grave (de forma **frecuente**: puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas). Si tiene una reacción alérgica grave, **informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente**. Los síntomas incluyen:

- erupción cutánea (en la piel)

- dificultad para respirar
- opresión en el pecho
- sibilancias (silbidos)
- hinchazón alrededor de la boca
- latido cardíaco (del corazón) rápido

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Reacciones en el lugar de la inyección. Los síntomas pueden incluir enrojecimiento, cambio en el color de la piel, dolor, picor, endurecimiento, hematoma (sangrado bajo la piel en el lugar de la inyección), moratones, descamación de la piel, reacción alérgica o hinchazón.
- Análisis de sangre que muestran cambios en el hígado.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dawnzera

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

La pluma precargada puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un único periodo de hasta 6 semanas, pero no después de la fecha de caducidad.

Si conserva Dawnzera a temperatura ambiente, escriba la fecha de eliminación en el envase original. La fecha de eliminación es, como máximo, 6 semanas después de sacar el medicamento de la nevera, y debe anotarse en el espacio indicado en el envase original para su conservación a temperatura ambiente de hasta 30 °C.

No utilice este medicamento si observa lo siguiente:

- falta el tapón transparente o no está acoplado.
- ha pasado la fecha de caducidad (CAD) o la fecha de eliminación.
- el medicamento parece congelado, turbio, con cambios de color o tiene partículas.
- la pluma precargada parece dañada.

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dawnzera

- El principio activo es donidalorsén. Cada pluma precargada contiene 80 mg de donidalorsén (como donidalorsén sódico) en 0,8 ml de solución.
- Los demás componentes son dihidrógeno fosfato sódico (E 339), hidrógeno fosfato disódico (E 339), cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico (E 507) (para el ajuste del pH), hidróxido de sodio (E 524) (para el ajuste del pH); ver sección 2 “Dawnzera contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Dawnzera es una solución inyectable transparente, de incolora a amarilla en una pluma precargada.

Dawnzera está disponible como:

- un envase único con una pluma precargada en una caja
- un envase único con tres plumas precargadas en una caja

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tél/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Тел: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxemburgo/Luxembourg

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tél/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel.: +34 (0) 93 208 1020

France

Otsuka Pharmaceutical Francia SAS
Tél: +33 (0) 1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italia S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Escandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Escandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Escandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

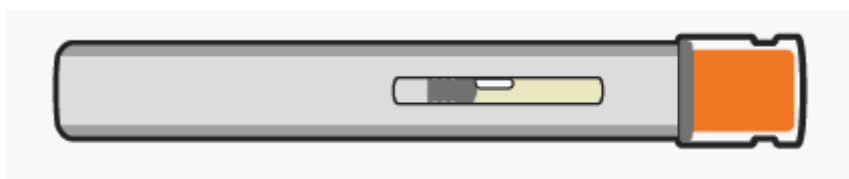
<----->

INSTRUCCIONES DE USO

Dawnzera 80 mg solución inyectable en pluma precargada.

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo inyectar **Dawnzera** con la pluma precargada.

Lea estas “Instrucciones de uso” antes de empezar a usar la pluma precargada de Dawnzera y cada vez que le dispensen una nueva. Puede que haya información nueva. Esta información no sustituye a las conversaciones con su profesional sanitario sobre su afección o tratamiento. Su profesional sanitario debe enseñarle a usted o a su cuidador cómo usar la pluma precargada de **Dawnzera** de forma correcta. Si usted o su cuidador tienen alguna pregunta, hablen con su profesional sanitario.



Información importante:

- **Dawnzera** se inyecta bajo la piel (vía subcutánea) solamente.
- Cada pluma precargada contiene 1 dosis única y solo se puede usar 1 vez.
- **No** retire el tapón transparente hasta que esté listo/a para inyectar **Dawnzera** (véase el paso 5).
- **No** comparta su pluma precargada con nadie.
- **No** utilice la pluma precargada si parece dañada.

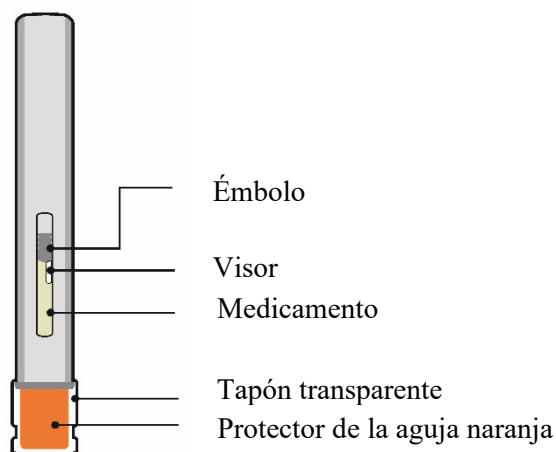
Información sobre conservación:

- Conserve la pluma precargada en la nevera entre 2 °C y 8 °C en el envase original.
- Si es necesario, la pluma precargada puede conservarse a temperatura ambiente hasta 30 °C en el envase original durante un máximo de 6 semanas.
- Si conserva Dawnzera a temperatura ambiente, escriba la fecha de eliminación en el envase original. La fecha de eliminación es, como máximo, 6 semanas después de sacar el medicamento de la nevera, y debe anotarse en el espacio indicado en el envase original para su conservación a temperatura ambiente de hasta 30 °C.
- Si no utiliza la pluma precargada a temperatura ambiente en un plazo de 6 semanas, deséchela.
- Conserve la pluma precargada en el envase hasta que esté lista para su uso.
- **No** guarde la pluma precargada con el tapón transparente quitado.

Mantener Dawnzera fuera de la vista y del alcance de los niños.

Descripción general de Dawnzera

Pluma precargada de dosis única



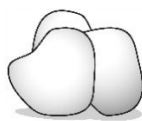
Otros suministros (no incluidos)



Toallita con alcohol



Recipiente para objetos cortopunzantes



Bola o gasa de algodón

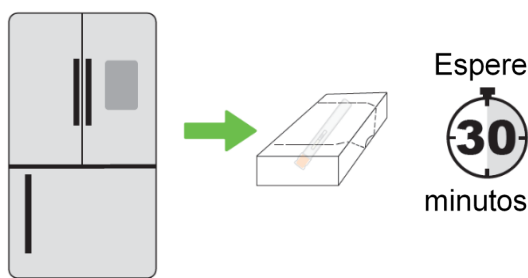


Tirita pequeña

Preparación para inyectar Dawnzera

Paso 1 Sacar de la nevera

- a) Saque la pluma precargada de la nevera.
- b) **Mantenga la pluma precargada en el envase original** y deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la inyección.
- c) Cuando se retire de la refrigeración una pluma precargada de un envase con 3 plumas, **vuelva a colocar las plumas precargadas restantes en la nevera** para usarlas en el futuro hasta que las necesite.



No intente acelerar el proceso de calentamiento utilizando otras fuentes de calor, como un microondas o agua caliente.

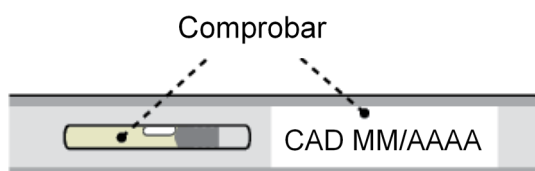
Paso 2 Inspeccionar el medicamento

a) Compruebe la fecha de caducidad (CAD) en la pluma y también la fecha de eliminación en el envase original si el medicamento se conservó a temperatura ambiente de hasta 30 °C.

b) Compruebe el medicamento a través del visor. El medicamento de **Dawnzera** debe ser transparente y de incoloro a amarillo. No debe haber partículas. Es normal ver burbujas de aire en la solución.

No utilice la pluma precargada si:

- falta el tapón transparente o no está acoplado.
- ha pasado la fecha de caducidad (CAD) o la fecha de eliminación.
- el medicamento parece congelado, turbio, con cambios de color o tiene partículas.
- la pluma precargada parece dañada.



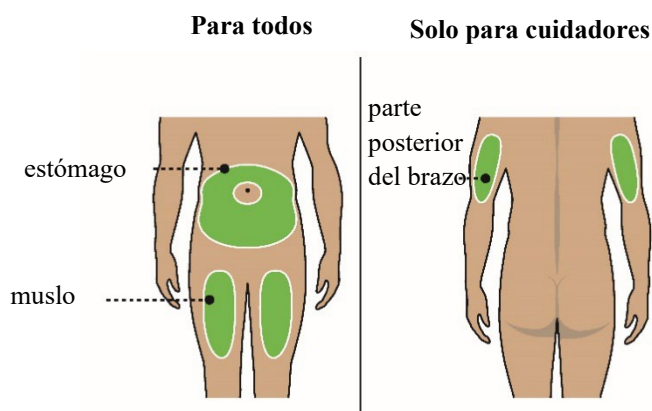
Paso 3 Elegir el lugar de la inyección

a) Elija una zona de inyección en el estómago o en la parte delantera del muslo.

b) Solo los cuidadores pueden elegir la parte posterior alta del brazo.

No inyectar:

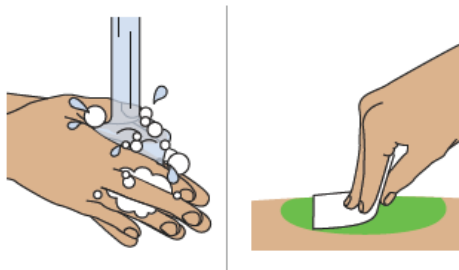
- a menos de 5 cm del ombligo.
- en piel sensible, amoratada, enrojecida, dura, infectada o con cambios de color.
- en cicatrices o piel dañada.
- en el lugar de la inyección anterior.



Paso 4 Lavarse las manos y limpiar el lugar de la inyección

a) Lávese las manos con agua y jabón.

b) Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol realizando un movimiento circular. Deje que la piel se seque al aire.



No toque la piel limpia antes de la inyección.

Inyección de Dawnzera

Paso 5 Retirar y desechar el tapón transparente

a) Sujete la pluma precargada por el centro con el tapón transparente mirando hacia afuera.

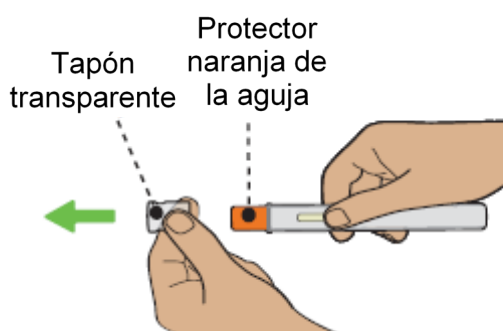
b) Retire el tapón transparente tirando de él en línea recta. **No** lo gire para quitarlo. La aguja está dentro del protector naranja de la aguja.

c) Deseche el tapón transparente en la basura o en el recipiente para objetos cortopunzantes.

No retire el tapón transparente hasta justo antes de la inyección.

No vuelva a tapar la pluma precargada.

No presione el protector naranja de la aguja contra la mano o el dedo.



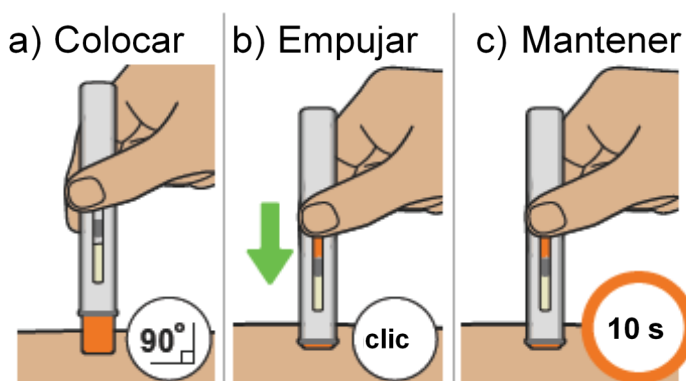
Paso 6 Comenzar la inyección

a) Sostenga la pluma precargada con una mano. Coloque el protector naranja de la aguja en un ángulo de 90 grados contra la piel. Asegúrese de que puede ver el visor.

b) Presione con firmeza y sostenga la pluma precargada recta contra la piel. Oirá un clic cuando comience la inyección.

Es posible que oiga un segundo clic. Esto es normal. El procedimiento no ha finalizado.

c) Sujete la pluma precargada contra la piel durante 10 segundos para asegurarse de



que se ha administrado la dosis completa.

No mueva, gire ni cambie el ángulo de la pluma precargada durante la inyección.

Paso 7 Finalizar la inyección

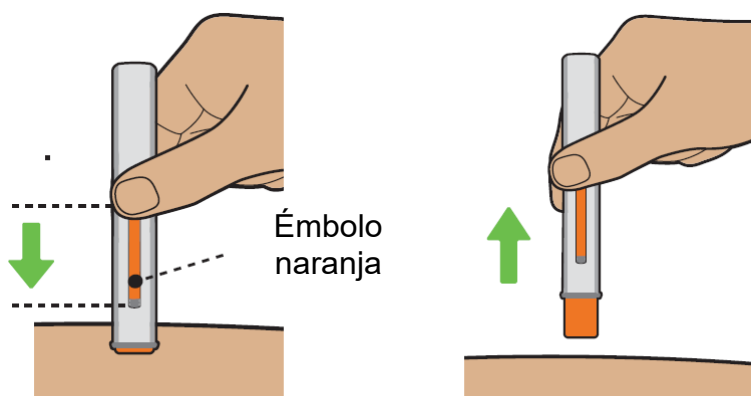
a) Compruebe que la varilla del émbolo naranja se ha movido hacia abajo y llena todo el visor. Si la varilla del émbolo naranja no llena el visor, es posible que no haya recibido la dosis completa. Si esto sucede o si tiene otras preocupaciones, póngase en contacto con su profesional sanitario.

b) Retire la pluma precargada levantándola en posición vertical. Después de retirarla de la piel, el protector naranja de la aguja se bloquea en su lugar y cubre la aguja.

c) Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de la inyección. Esto es normal.

Si es necesario, presione la zona con una bola o gasa de algodón y aplique una tirita.

No reutilice la pluma precargada.



Eliminación de Dawnzera

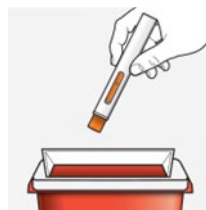
Paso 8 Desechar la pluma precargada

a) Coloque la pluma precargada usada en un recipiente para objetos cortopunzantes inmediatamente después de usarla.

No tire la pluma precargada a la basura doméstica.

No recicle el recipiente para objetos cortopunzantes usado.

No reutilice la pluma precargada ni el tapón transparente.



Si no tiene un recipiente para objetos cortopunzantes, puede usar un recipiente doméstico que:

- esté hecho de plástico resistente,
- pueda cerrarse con una tapa ajustada y resistente a las perforaciones, sin que los objetos cortopunzantes puedan salirse,
- esté en posición vertical y estable durante el uso,
- sea resistentes a las fugas, y
- esté debidamente etiquetado para advertir de que contiene residuos peligrosos.

Cuando el recipiente para objetos cortopunzantes esté casi lleno, debe seguir las normativas locales para desechar correctamente el recipiente para objetos cortopunzantes.

Puede que haya leyes locales sobre cómo debe desechar las plumas precargadas usadas.

No tire el recipiente para objetos cortopunzantes usado a la basura doméstica a menos que las normativas locales lo permitan. **No** recicle el recipiente para objetos cortopunzantes usado.