

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dawnzera 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada caneta pré-cheia contém 80 mg de donidalorsen (na forma de donidalorsen sódico) em 0,8 ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução transparente, incolor a amarela com um pH de aproximadamente 7,4 e osmolalidade de aproximadamente 290 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dawnzera é indicado para a prevenção de rotina de ataques recorrentes de angioedema hereditário (AEH) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com AEH.

Posologia

A dose inicial recomendada em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos é de 80 mg de donidalorsen por injeção subcutânea uma vez por mês.

Pode ser considerado um intervalo posológico de 80 mg uma vez a cada 2 meses se o doente estiver bem controlado (por exemplo, sem ataques) durante pelo menos 3 meses enquanto estiver a receber Dawnzera.

Com base nos dados clínicos, observa-se uma redução gradual na taxa de ataques logo na Semana 1 após a dose inicial de donidalorsen, com um efeito máximo esperado após 1 mês.

Deve-se considerar a interrupção do tratamento em doentes com AEH C1-INH normal (nC1-INH) que tenham apresentado redução insuficiente dos ataques após 4 meses de tratamento (ver secções 4.4 e 5.1).

Dawnzera não se destina ao tratamento de ataques agudos de AEH (ver secção 4.4).

Dose esquecida

Se se esquecer de uma dose, o doente ou cuidador tem de ser instruído a administrar a dose assim que possível. Depois disso, a dosagem tem de ser retomada na frequência prescrita (uma vez por mês ou uma vez a cada 2 meses) a partir da data da última dose administrada.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico para doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico de donidalorsen em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2).

Dawnzera não foi estudado em doentes com compromisso moderado ou grave. Donidalorsen só tem de ser utilizado nestes doentes se o benefício clínico previsto superar o risco.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de donidalorsen em doentes com compromisso renal ligeiro.

Dawnzera não foi estudado em doentes com compromisso moderado ou grave ou doença renal terminal. Donidalorsen só tem de ser utilizado nestes doentes se o benefício clínico previsto superar o risco.

População pediátrica

A segurança e eficácia de donidalorsen em crianças com idade < 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Ver secções 4.8 e 5.1.

Alteração de outros medicamentos profiláticos para AEH

Os seguintes esquemas de tratamento (Tabela 1) são recomendados para doentes que estão a mudar a sua terapia profilática para AEH de berotralstat, um inibidor da C1 esterase, ou lanadelumab para Dawnzera (ver secção 5.1).

Tabela 1: Plano de tratamento para doentes que mudam de outra terapêutica profilática para Dawnzera.

Outra terapêutica profilática	Programa de tratamento recomendado ao mudar para Dawnzera
Berotralstat	Continuar a tomar a dose atual de berotralstat durante 14 dias após iniciar o tratamento com Dawnzera.
Inibidor da esterase C1	Continuar a tomar a dose atual de inibidor de esterase C1 durante 14 dias após iniciar o tratamento com Dawnzera.
Lanadelumab	Administrar a última dose de lanadelumab 14 dias antes de iniciar o tratamento com Dawnzera.

Modo de administração

Dawnzera destina-se apenas a utilização por via subcutânea.

Dawnzera tem de ser administrado por injeção subcutânea no abdómen, na região superior da coxa ou, apenas para cuidadores, na parte posterior do braço. Recomenda-se alternar o local de injeção. Dawnzera não tem de ser injetado em áreas onde a pele esteja sensível, com nódos negros, vermelha, dura, infetada ou descolorada.

Após receber formação adequada sobre a técnica correta de injeção subcutânea, um doente ou cuidador pode injetar Dawnzera se o seu médico determinar que é apropriado. Instruções completas para a administração utilizando a caneta pré-cheia são fornecidas no folheto informativo e nas instruções de utilização.

Para instruções acerca da preparação e precauções especiais para o manuseamento, consulte a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Foram observadas reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia (ver secção 4.8). Em caso de reação de hipersensibilidade grave, a administração de donidalorsen tem de ser interrompida imediatamente e tem de ser iniciado tratamento adequado.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade e instruídos para procurar imediatamente assistência médica e descontinuar o uso de donidalorsen se ocorrerem reações de hipersensibilidade graves.

Geral

Dawnzera não se destina ao tratamento de crises agudas de AEH. Em caso de ataque agudo de HAE, tem de ser iniciado um tratamento individualizado com um medicamento de resgate aprovado.

Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização de donidalorsen em doentes com AEH com AEH-nC1INH (ver secção 5.1). Não se espera que os doentes com AEH nC1-INH com mutações que não estejam associadas à via do sistema de calicreína-cinina (KKKS) respondam a Dawnzera.

Recomenda-se realizar testes genéticos, se disponíveis, de acordo com as diretrizes atuais para o AEH, e interromper o tratamento se não for observada resposta clínica (ver secções 4.2 e 5.1).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com o donidalorsen. Estudos *in vitro* demonstram que o donidalorsen não é um substrato ou inibidor de transportadores, não interage com substâncias ativas altamente ligadas às proteínas plasmáticas e não é um substrato ou inibidor/indutor das enzimas do citocromo P450 (CYP). Não se espera que o donidalorsen cause ou seja afetado por interações medicamentosas mediadas por transportadores de fármacos, ligação a proteínas plasmáticas ou enzimas CYP.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados (menos de 300 gravidezes expostas) sobre a utilização de donidalorsen em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de donidalorsen durante a gravidez.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de donidalorsen/metabólitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com donidalorsen tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito deste medicamento na fertilidade humana. O donidalorsen não demonstrou efeitos sobre a fertilidade e a toxicidade no desenvolvimento embrionário precoce em modelos murinos (consulte a secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Dawnzera sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas a medicamentos (RAM) mais frequentemente observadas em doentes tratados com 80 mg de donidalorsen a cada 4 semanas foram reações no local da injeção (24,4%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas associadas ao donidalorsen obtidas a partir de ensaios clínicos estão tabeladas abaixo.

Todas as RAM estão listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas ao medicamento donidalorsen

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa ao medicamento	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção ^a	Muito frequentes

Exames complementares de diagnóstico	Enzima hepática aumentada ^b	Muito frequentes
--------------------------------------	--	------------------

^a As reações no local da injeção incluem também: eritema, descoloração, dor, prurido, endurecimento, hematomas, nódos negros, esfoliação, hipersensibilidade e inchaço.

^b Principalmente ligeiras, e principalmente na alanina aminotransferase (ALT) e na aspartato aminotransferase (AST).

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Em ensaios clínicos, foi relatada uma reação grave de hipersensibilidade de anafilaxia num doente. Os sintomas incluíram erupção na pele generalizada, dispneia, dor torácica e inchaço perioral (ver secções 4.3 e 4.4).

Reações no local da injeção

Durante os ensaios em dupla ocultação, controlados por placebo, foram observadas reações no local da injeção. Todas as reações no local da injeção foram leves a moderadas, sem gravidade, e geralmente desapareceram com o tempo. Em alguns doentes, as reações no local da injeção, tais como eritema, prurido e descoloração, persistiram por 2 ou mais dias. Num doente que recebeu doses superiores às indicadas no rótulo, de acordo com o protocolo, a descoloração do local da injeção levou à interrupção permanente do tratamento.

População pediátrica

A segurança de donidalorsen foi avaliada num ensaio clínico em dupla ocultação, controlado por placebo, num subconjunto de 7 doentes adolescentes com idades entre os 12 e os 17 anos. O perfil de segurança nestes doentes adolescentes foi semelhante ao perfil observado nos doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe informação disponível para identificar potenciais sinais e sintomas de sobredosagem. Se ocorrerem sintomas, recomenda-se o tratamento sintomático. Não existe nenhum antídoto disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, medicamentos usados no angioedema hereditário, código ATC: B06AC09.

Mecanismo de ação

O donidalorsen é um oligonucleótido *antisense* (ASO, *antisense oligonucleotide*) modificado com 2'-O-metoxietilo conjugado a uma porção triantenária de N-acetilgalactosamina (GalNAc3) que causa a degradação mediada pela ribonuclease H1 (RNase H1) do mRNA da pré-caliceína (PKK) por meio da ligação seletiva ao mRNA da PKK, o que resulta na redução da produção da proteína PKK. A PKK é

uma enzima pró-caliceína plasmática, que resulta na libertação de bradicinina, um potente vasodilatador que causa inflamação e inchaço no AEH.

Efeitos farmacodinâmicos

No Ensaio 1, um ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com duração de 24 semanas, em doentes adultos e pediátricos (≥ 12 anos) com AEH 1 ou AEH 2 (ver eficácia clínica e segurança abaixo), observou-se uma diminuição nas concentrações plasmáticas de PKK. A variação percentual média entre o início do estudo e a Semana 24 nas concentrações plasmáticas mínimas de PKK indicou reduções de 73% e 47% após o tratamento com 80 mg de donidalorsen a cada 4 semanas e a cada 8 semanas, respetivamente, em comparação com 2% no grupo placebo.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do Dawnzera na prevenção de ataques de angioedema em doentes foi estudada no Ensaio 1.

Ensaio 1 - "OASIS-HAE"

O Ensaio 1 incluiu 90 (48 mulheres e 42 homens) doentes adultos e pediátricos (≥ 12 anos) com pelo menos 2 ataques confirmados pelo investigador durante o período de 8 semanas, que receberam pelo menos 1 dose do medicamento experimental (ME). Os doentes pediátricos eram 7 adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos; além disso, o ensaio incluiu 2 doentes idosos (≥ 65 anos). 3 doentes tinham um peso corporal < 50 kg na situação basal, dos quais 2 eram adolescentes (ver também secção 5.2). Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para 1 de 2 grupos para receber o tratamento do estudo uma vez a cada 4 semanas (grupo q4wks) ou uma vez a cada 8 semanas (grupo q8wks). Dentro de cada grupo, os doentes foram aleatorizados numa proporção de 3:1 para receber Dawnzera 80 mg ou um volume correspondente de placebo. Os 2 grupos tratados com placebo foram combinados para análise. Os doentes tiveram de descontinuar outros medicamentos de AEH profiláticos antes de entrarem no ensaio; no entanto, todos os doentes puderam usar medicamentos de resgate para o tratamento de quaisquer ataques de AEH que surgissem.

No geral, 93% dos doentes tinham AEH 1 e 7% tinham AEH 2. Foi relatado um historial de crises de angioedema laríngeo em 52% dos doentes, e 18% dos doentes estavam a fazer terapêutica profilática antes da inclusão. A taxa média de ataques de AEH durante o período prospetivo de introdução (taxa de ataques na situação basal) foi de 3,33 (DP 2,086) ataques/4 semanas e foi observada uma taxa de ataques de > 2 ataques/4 semanas em 69% dos doentes no geral.

Donidalorsen administrado a cada 4 ou 8 semanas produziu reduções estatisticamente significativas na taxa de ataques de AEH (número de ataques de AEH confirmados pelo investigador por 4 semanas) em comparação com o placebo. Foi observada uma resposta sustentada ao donidalorsen com diminuições médias desde a situação basal na taxa de ataques de AEH ao longo do período de tratamento nos grupos de tratamento com Dawnzera.

Tabela 3: Resultados dos parâmetros de avaliação de eficácia primários e secundários (conjunto de análise completa)

Estatísticas de parâmetros de avaliação	Placebo (N=22)	Dawnzera 80 mg q4wks (N=45)	Dawnzera 80 mg q8wks (N=23)
Taxa de ataques de AEH por 4 semanas desde a situação basal até à Semana 24*			
Média dos MQ (IC de 95 %) da taxa de ataque	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% de redução (IC de 95 %) em relação ao placebo		-81 (-89, -65)	-55 (-74, -22)
Valor de p do qui-quadrado		$< 0,001^{\ddagger}$	0,004 [‡]

Estatísticas de parâmetros de avaliação	Placebo (N=22)	Dawnzera 80 mg q4wks (N=45)	Dawnzera 80 mg q8wks (N=23)
de Wald			
Taxa de ataque de AEH por 4 semanas desde a Semana 4 até à Semana 24			
Média dos MQ (IC de 95%) da taxa de ataques a partir da segunda dose (Semana 4)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% Redução (IC de 95%) em relação ao placebo a partir da segunda dose (Semana 4)		-87 (-94, -72)	-60 (-79, -25)
Valor de p do qui-quadrado de Wald		<0,001 [‡]	0,004 [‡]
Taxa de ataque de AEH moderada ou grave[†] por 4 semanas desde a Semana 4 até à Semana 24			
Média dos MQ (IC de 95%) da taxa de ataques moderados ou graves a partir da segunda dose (Semana 4)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% Redução (IC de 95%) em relação ao placebo a partir da segunda dose (Semana 4)		-89 (-97, -66)	-41 (-72, 26)
Valor de p do qui-quadrado de Wald		<0,001 [‡]	NS
Ataques de AEH por 4 semanas que requerem terapêutica aguda da Semana 4 à Semana 24			
Média dos MQ (IC de 95%) de ataques de AEH que requerem terapêutica aguda a partir da segunda dose (Semana 4)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% Redução (IC de 95%) em relação ao placebo a partir da segunda dose (Semana 4)		-92 (-97, -77)	-67 (-85, -29)
Valor de p do qui-quadrado de Wald		<0,001 [‡]	0,004 [‡]

IC = intervalo de confiança; AEH = angioedema hereditário; MQ = mínimos quadrados; N = número de doentes no grupo de tratamento específico; NS = não estatisticamente significativo; q4wks = a cada 4 semanas; q8wks = a cada 8 semanas.

* Parâmetro de avaliação primário de eficácia=comparação do número normalizado no tempo de ataques de AEH confirmados pelo investigador por 4 semanas, desde o início até à Semana 24, entre o grupo Dawnzera 80 mg q4wks e o grupo placebo.

† Moderado: limitação ligeira a moderada na atividade, alguma assistência necessária; grave: limitação acentuada na atividade, assistência necessária.

‡ Estatisticamente significativo.

Em 4 doentes adolescentes (com idades entre 12 e 17 anos) do grupo q4wks, observou-se uma diminuição de 97,1% (IC de 95%: -106,26%; -88,01%) em relação à situação basal (período de introdução) na taxa de ataques de AEH normalizada no tempo (por 4 semanas) da Semana 0 à Semana 24.

Os parâmetros de avaliação secundários adicionais predefinidos do ensaio incluíram a proporção de doentes com resposta ao ME e a percentagem de doentes que tinham atividade de angioedema bem controlada. A proporção de doentes com uma redução $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ e 100% (sem ataques) em relação ao valor basal na taxa de ataques de AEH entre a Semana 4 e a Semana 24 no grupo de tratamento com Dawnzera foi de 93%, 82%, 62% e 53%, respetivamente, no grupo de 80 mg q4wks, e

83%, 65%, 48% e 35%, respetivamente, no grupo de 80 mg q8wks, em comparação com 27%, 18%, 9% e 9%, respetivamente, no grupo placebo.

O número de doentes que apresentaram doença bem controlada na Semana 24 no grupo de tratamento com Dawnzera, com base na pontuação ≥ 10 no Teste de Controlo do Angioedema (AECT) na Semana 24, foi de 41 (91%) no grupo de 80 mg q4wks e 17 (74%) no grupo de 80 mg q8wks, em comparação com 9 (41%) no grupo placebo.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

Foi observada uma melhoria nos grupos tratados com Dawnzera em comparação com o placebo na pontuação total do Questionário de Qualidade de Vida para Angioedema (QdV-AE). Uma redução de 6 pontos é considerada uma melhoria clinicamente significativa. Para a pontuação total QdV-AE na Semana 24, a variação média mínima quadrática em relação ao valor basal no grupo de tratamento com Dawnzera foi de -24,8 e -19,9 para o grupo de 80 mg q4wks ($p < 0,001$) e o grupo de 80 mg q8wks, respetivamente, em comparação com -6,2 no grupo placebo.

Ensaio 2 – “OASISplus”

Um total de 147 doentes adultos e pediátricos (≥ 12 anos) com AEH 1 ou AEH 2 receberam pelo menos 1 dose de Dawnzera num ensaio de extensão em regime aberto (Ensaio 2) de até 3 anos. Destes, 83 doentes foram anteriormente tratados com Dawnzera ou placebo no Ensaio 1 e foram incluídos no grupo de transição. Os doentes que não participaram na transição ($n=64$) continuaram a tomar o seu tratamento profilático anterior para AEH (berotralstat, inibidores da esterase C1 ou lanadelumab) durante o período de introdução, de acordo com os respetivos esquemas terapêuticos recomendados com base na semivida dos medicamentos individuais (ver secção 4.2).

Grupo de transição da extensão em regime aberto (doentes de transição do Ensaio 1, $n = 83$)

Após 52 semanas de tratamento com Dawnzera, os doentes apresentaram uma redução média sustentada de 93% na taxa de crises de AEH em comparação com a situação basal (0,22 vs. 3,42 crises/4 semanas), com a doença bem controlada pelo AECT a aumentar de 20,3% para 91,3% no grupo Q4W e de 41,7% para 100,0% no grupo Q8W, juntamente com melhorias nas pontuações de AE-QoL na Semana 24.

Grupo sem transição (doentes tratados anteriormente com outros medicamentos profiláticos de longo prazo para o AEH, $n = 64$)

Durante a transição de lanadelumab, berotralstato ou inibidor da C1-esterase para Dawnzera, não foi observado aumento da taxa de crises de AEH, com taxas médias reduzidas em 66,1% (IC 95% -79,69, -52,55) na Semana 52, com o controlo global da doença pelo AECT a melhorar de 66,7% para 93,0% na Semana 16, e as pontuações de AE-QoL a mostrar reduções significativas em todos os grupos.

Ensaio 3 – Ensaio de Fase 2, incluindo doentes com AEH-nC1INH

O Ensaio 3 de Fase 2 teve um braço em regime aberto para doentes com AEH-nC1INH. Incluiu 3 doentes adultos que receberam donidalorsen 80 mg a cada 4 semanas durante até 16 semanas. Nenhum destes doentes tinha uma mutação estabelecida no gene do fator XII, plasminogénio ou angiopoietina-1 e apenas um tinha antecedentes familiares positivos.

Para os 3 doentes AEH-nC1-INH, houve uma redução global de 76% na taxa de ataques de AEH durante o período de tratamento. A redução na taxa média de ataques de AEH foi de 4,23 ataques/4 semanas durante o período de introdução para 1,52 ataques/4 semanas desde a situação basal até à Semana 16. Um doente não teve ataques desde a Semana 1 até ao final do tratamento. A qualidade de vida melhorou simultaneamente.

Foi observada uma redução na taxa mensal de ataques de angioedema confirmados pelo investigador em todos os três doentes com AEH incluídos no estudo, com níveis funcionais e antigénicos normais de inibidor C1, após a administração mensal de 80 mg de donidalorsen.

Imunogenicidade

Foram frequentemente detetados anticorpos antimedicação (ADA). Os ADA não afetaram as concentrações plasmáticas máximas, mas aumentaram as concentrações plasmáticas mínimas. Não foram observadas evidências de impacto dos ADA na farmacodinâmica, eficácia ou segurança; no entanto, os dados disponíveis são limitados para se chegar a conclusões definitivas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Dawnzera em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de angioedema hereditário para a prevenção de rotina de ataques recorrentes de angioedema hereditário. Ver secção 4.2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do donidalorsen foram avaliadas após a administração subcutânea de doses múltiplas a cada 4 semanas em indivíduos saudáveis e a cada 4 semanas ou a cada 8 semanas em doentes com AEH.

A exposição a donidalorsen (área sob a curva de tempo de concentração plasmática [AUC]) aumentou de forma dependente da dose após doses subcutâneas que variaram entre 20 e 80 mg em voluntários saudáveis, mas foi superior ao proporcional à dose ao longo de todo o intervalo posológico.

As estimativas populacionais (média geométrica) de concentração plasmática máxima no estado estacionário ($C_{max,ss}$), concentração plasmática mínima ($C_{min,ss}$) e área sob a curva de tempo de concentração plasmática ao longo do intervalo de dosagem ($AUC_{\tau,ss}$) são apresentadas na Tabela 4. Não foi observada acumulação de C_{max} de donidalorsen e AUC no plasma após administração repetida a cada 4 semanas.

Tabela 4: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos simulados a partir da análise farmacocinética populacional após a administração de donidalorsen 80 mg a cada 4 semanas ou 80 mg a cada 8 semanas em doentes com AEH em estado estacionário

Parâmetros farmacocinéticos (média geométrica)	Donidalorsen	
	80 mg q4wks	80 mg q8wks
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{vale,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/mL)	5240	5210

$AUC_{\tau,ss}$ = área sob a curva de concentração plasmática ao longo do intervalo de dosagem em estado estacionário; $C_{max,ss}$ = concentração plasmática máxima em estado estacionário; $C_{min,ss}$ = concentração plasmática mínima em estado estacionário; q4wks = a cada 4 semanas; q8wks = a cada 8 semanas.

Absorção

Após administração subcutânea, o donidalorsen é absorvido com o tempo até à concentração plasmática máxima de aproximadamente 2,5 horas após a dose, com base em estimativas populacionais.

Distribuição

Espera-se que o donidalorsen seja distribuído principalmente para o fígado e o córtex renal após a administração subcutânea. A estimativa populacional do volume aparente de distribuição para o compartimento central (V_c/F) e periférico (V_p/F) foi de 69,8 l e 1840 l, respetivamente. Donidalorsen liga-se altamente às proteínas plasmáticas humanas (> 98% de ligação) *in vitro*.

Biotransformação

Donidalorsen é metabolizado por endo e exonucleases em pequenos fragmentos de oligonucleotídeos de vários tamanhos no fígado.

Eliminação

A estimativa populacional da semivida de eliminação terminal de donidalorsen num doente típico com AEH é de aproximadamente 1 mês.

A fração média de ASO inalterado eliminado na urina foi inferior a 1% da dose administrada em indivíduos saudáveis no prazo de 24 horas. Os metabolitos relacionados com o ligante são libertados em quantidades mínimas na circulação e, subsequentemente, excretados rapidamente na urina ou nas fezes.

Populações especiais

As análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas populacionais não revelaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética ou farmacodinâmica do donidalorsen com base na idade (12 a 74 anos), sexo, compromisso renal ligeiro (TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²), ou compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $\leq 1 \times$ ULN e AST $> 1 \times$ ULN, ou bilirrubina total > 1 a $1,5 \times$ ULN e qualquer AST). Relativamente ao peso corporal, os valores previstos da AUC de donidalorsen para o intervalo de peso corporal de 30-40 kg foram $> 17\,500$ ng h/ml, $> 10\,000$ ng h/ml para 40-50 kg e cerca de $10\,000$ ng h/ml para 50-60 kg. Os valores correspondentes para doentes com peso corporal > 60 kg foram < 7500 ng h/ml. Donidalorsen não foi estudado em doentes com compromisso renal moderado ou grave, doença renal terminal ou compromisso hepático moderado ou grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Carcinogenicidade

Num estudo de carcinogenicidade com duração de 6 meses em ratos transgénicos (Tg.rasH2), a administração subcutânea de donidalorsen (5, 10, 20 ou 60 mg/kg) ou de um substituto específico para roedores (10 mg/kg) uma vez a cada 2 semanas não resultou num aumento de tumores malignos, indicando uma ausência de risco carcinogénico para os seres humanos.

Genotoxicidade

Donidalorsen foi negativo para genotoxicidade *in vitro* (mutação reversa bacteriana, aberração cromossómica em células pulmonares de hamster chinês) e *in vivo* (micronúcleo da medula óssea de ratinho).

Gravidez, amamentação e fertilidade

A administração subcutânea de donidalorsen (0, 5, 10 ou 20 mg/kg/semana) ou de um inibidor ativo da PKK em roedores (5 mg/kg/semana) a ratos, em dias alternados durante a gravidez e semanalmente durante a lactação, não produziu efeitos adversos no desenvolvimento pré e pós-natal.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, as concentrações de donidalorsen no leite materno de ratos lactantes aumentaram de forma dependente da dose em doses ≥ 10 mg/kg/semana, mas estas concentrações de donidalorsen no leite materno foram > 3000 vezes inferiores às concentrações observadas nos tecidos. Embora o donidalorsen tenha sido detetado no leite materno de ratos, não se esperava exposição sistêmica nos filhotes devido à falta de absorção oral do donidalorsen.

Em estudos com animais, a administração de donidalorsen ou de um substituto farmacologicamente ativo específico para roedores num estudo combinado de toxicidade na fertilidade e no desenvolvimento embrionário-fetal em ratos não resultou em efeitos na fertilidade masculina e feminina ou no desenvolvimento embrionário-fetal.

A administração subcutânea de donidalorsen (0, 1, 4 ou 10 mg/kg/semana) ou de um inibidor ativo da pré-caliceína (PKK) em roedores (4 mg/kg/semana) a ratos machos e fêmeas semanalmente, antes e durante o acasalamento, e continuando a cada dois dias nas fêmeas durante todo o período de organogênese, não resultou em efeitos adversos na fertilidade, gravidez ou desenvolvimento embrionário-fetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Di-hidrogenofosfato de sódio (E 339)
Hidrogenofosfato dissódico (E 339)
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (E 507) (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (E 524) (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Dawnzera pode ser conservado na embalagem de origem à temperatura ambiente (até 30°C) por um único período até 6 semanas, mas não para além do prazo de validade.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,8 ml de solução estéril numa seringa de vidro Tipo I de utilização única com uma agulha em aço inoxidável, proteção rígida da agulha e êmbolo de elastómero de clorobutilo siliconizado. O recipiente primário cheio e uma caneta são montados numa caneta pré-cheia, que é rotulada e embalada numa caixa opaca com uma divisória para fixar a caneta pré-cheia e protegê-la da luz.

Embalagem com uma caneta pré-cheia.
Embalagem com três canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes do início, os doentes e/ou cuidadores devem receber formação sobre a preparação e administração corretas de Dawnzera (ver Instruções de Utilização).

- A caneta pré-cheia de dose única tem de ser retirada do frigorífico 30 minutos antes da injeção para atingir a temperatura ambiente. Não devem ser utilizados outros métodos de aquecimento.
- A caneta pré-cheia tem de ser inspecionada visualmente antes da utilização. A solução tem de ser límpida e incolor a amarela. A solução não tem de ser injetada se parecer congelada. A caneta pré-cheia não tem de ser utilizada se observar turvação, partículas ou descoloração antes da administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Tjoapack Netherlands B.V
Nieuwe Donk 9
4879 CA Etten-Leur
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Tem de ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dawnzera 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia
donidalorsen

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia contém 80 mg de donidalorsen (na forma de donidalorsen sódico) em 0,8 ml de solução

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Di-hidrogenofosfato de sódio (E 339), hidrogenofosfato dissódico (E 339), cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (E 507), hidróxido de sódio (E 524). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 caneta pré-cheia

3 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.
Via subcutânea.

Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30°C) por um único período até 6 semanas.

Data de eliminação: _____

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2001/001 (embalagem com uma caneta)

EU/1/25/2001/002 (embalagem com três canetas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Dawnzera

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dawnzera 80 mg injetável
donidalorsen
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Dawnzera 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia donidalorsen

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Dawnzera e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dawnzera
3. Como utilizar Dawnzera
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dawnzera
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dawnzera e para que é utilizado

Dawnzera é um tipo de medicamento chamado inibidor de oligonucleotídeo *antisense* que contém a substância ativa donidalorsen. É utilizado em doentes com idade igual ou superior a 12 anos com angioedema hereditário (AEH). para prevenir ataques de angioedema.

O AEH é uma condição hereditária em que o sangue não tem uma quantidade suficiente de uma proteína chamada “inibidor C1” ou em que o inibidor C1 não funciona adequadamente. Isso leva a um excesso de “calicreína plasmática”, que, por sua vez, produz níveis mais elevados de uma substância chamada bradicinina na corrente sanguínea. Níveis elevados de bradicinina fazem com que os vasos sanguíneos se dilatam e deixem escapar fluido para o tecido circundante, levando aos ataques de inchaço observados no AEH. Os sintomas podem incluir dores de estômago e inchaço das mãos e pés, rosto, pálpebras, lábios ou língua, cordas vocais (laringe), o que pode dificultar a respiração, genitais estômago e intestinos

A substância ativa do Dawnzera, donidalorsen, bloqueia a atividade da calicreína plasmática, o que ajuda a reduzir a quantidade de bradicinina na corrente sanguínea e previne os sintomas de AEH.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dawnzera

Não utilize Dawnzera

Se tem alergia ao donidalorsen ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Dawnzera.

Dawnzera pode causar reações alérgicas graves (ver secção 4). Se tiver uma reação alérgica grave ao Dawnzera, procure assistência médica de emergência **imediatamente**. Os sintomas podem incluir:

- erupção na pele
- dificuldade em respirar
- aperto no peito
- pieira
- inchaço à volta da boca
- batimento cardíaco rápido

O Dawnzera não se destina a ser utilizado durante um ataque agudo de AEH. Se tiver um ataque agudo de AEH, deve usar o seu medicamento de resgate habitual para o tratar.

Crianças e adolescentes

Dawnzera não é recomendado para utilização em crianças com menos de 12 anos. Não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Dawnzera

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não se sabe se Dawnzera afeta outros medicamentos ou se é afetado por outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A informação sobre a segurança de Dawnzera durante a gravidez e a amamentação é limitada. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de donidalorsen durante a gravidez.

Este medicamento pode passar para o leite materno e não se sabe se este medicamento pode afetar o seu bebé. O seu médico discutirá consigo se deve interromper o tratamento com este medicamento enquanto estiver a amamentar, ou se deve parar de amamentar.

O seu médico falará consigo acerca dos riscos e benefícios de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Dawnzera contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por caneta pré-cheia, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Dawnzera

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dawnzera é uma solução fornecida numa caneta pré-cheia de utilização única para injeção.

Que quantidade de Dawnzera utilizar

A dose recomendada é uma caneta pré-cheia uma vez por mês. Se não tiver tido um ataque durante um longo período de tempo, o seu médico pode alterar a dose para uma caneta a cada 2 meses.

Como injetar Dawnzera

O seu tratamento será iniciado e gerido sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de doentes com AEH. Você ou um cuidador podem injetar este medicamento após formação adequada. Um médico, farmacêutico ou enfermeiro deve mostrar como preparar e injetar Dawnzera adequadamente antes de o utilizar pela primeira vez. Não se injete a si próprio(s) ou a outra pessoa até ter recebido formação para injetar o medicamento.

Se injetar Dawnzera a si próprio(a) ou se o seu cuidador o injetar, deve ler atentamente e seguir as instruções detalhadas nas “Instruções de utilização”.

- Dawnzera tem de ser injetado sob a pele (injeção subcutânea).
- **Não** injetar
 - a 5 cm do umbigo.
 - em pele sensível, com nódos negros, vermelhidão, endurecida, infetada ou descolorida.
 - em cicatrizes ou pele danificada.
- Insira a agulha no tecido adiposo da barriga (abdómen), na parte da frente da coxa ou na parte de trás da parte superior do braço.
- As injeções na parte de trás da parte superior do braço só devem ser administradas por cuidadores.
- Injete o medicamento num local diferente de cada vez.
- Utilize cada caneta pré-cheia de Dawnzera apenas uma vez.

Se utilizar mais Dawnzera do que deveria

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se utilizar demasiado Dawnzera.

Caso se tenha esquecido de utilizar Dawnzera

Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Utilize a dose em falta assim que se lembrar. Depois disso, retome a dosagem na frequência prescrita (uma vez por mês ou uma vez a cada 2 meses) a partir da data da última dose administrada.

Se parar de utilizar Dawnzera

É importante que continue a injetar Dawnzera conforme indicado pelo seu médico, mesmo que se sinta melhor.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Este medicamento pode causar uma reação alérgica grave (com uma frequência **frequente**: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas). Se tiver uma reação alérgica grave, **informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro**. Os sintomas incluem:

- erupção na pele
- dificuldade em respirar
- aperto no peito
- pieira
- inchaço à volta da boca
- batimento cardíaco rápido

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Reações onde a injeção é administrada. Os sintomas podem incluir vermelhidão, alteração na cor da pele, dor, comichão, endurecimento, hematoma (sangramento sob a pele no local da injeção), nódos negros, descamação da pele, reação alérgica ou inchaço.
- Análises ao sangue que mostram alterações no fígado.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dawnzera

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A caneta pré-cheia pode ser armazenada à temperatura ambiente (até 30°C) por um único período até 6 semanas, mas não para além do prazo de validade.

Se conservar Dawnzera à temperatura ambiente, escreva a data de eliminação na embalagem original. A data de eliminação é no máximo 6 semanas após retirar o medicamento do frigorífico e tem de ser anotada no espaço indicado na embalagem original para conservação à temperatura ambiente até 30°C.

Não utilize este medicamento se verificar o seguinte:

- a tampa transparente está em falta ou não está colocada.
- a data de validade (VAL.) ou de eliminação tiver passado.
- o medicamento tem um aspeto congelado, turvo, descolorado ou com partículas.
- a caneta pré-cheia parecer danificada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dawnzera

- A substância ativa é o donidalorsen. Cada caneta pré-cheia contém 80 mg de donidalorsen (na forma de donidalorsen sódico) em 0,8 ml de solução.
- Os outros componentes são di-hidrogenofosfato de sódio (E 339), hidrogenofosfato dissódico (E 339), cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico (E 507) (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (E 524) (para ajuste do pH) – ver secção 2 “Dawnzera contém sódio”.

Qual o aspeto de Dawnzera e conteúdo da embalagem

Dawnzera é uma solução injetável límpida, incolor a amarela numa caneta pré-cheia.

Dawnzera está disponível como:

- uma embalagem única contendo uma caneta pré-cheia numa embalagem
- uma embalagem única contendo três canetas pré-cheias numa embalagem

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 CA Etten-Leur
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharma Scandinavia AB
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
Tel: +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

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharma Scandinavia AB
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 France 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 Italy 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 Scandinavia AB
Tel: +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 Scandinavia AB
Puh/Tel.: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

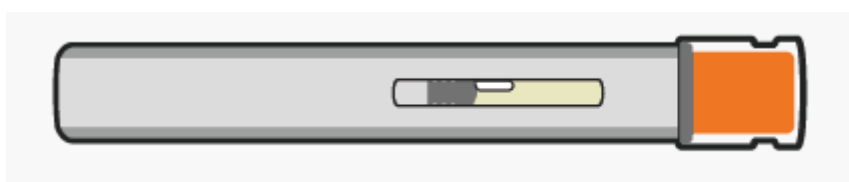
<----->

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Dawnzera 80 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Estas instruções de utilização contêm informações sobre como injetar **Dawnzera** utilizando a caneta pré-cheia.

Leia estas “Instruções de utilização” antes de começar a utilizar a sua caneta pré-cheia Dawnzera e de cada vez que aviar uma recarga. Pode haver novas informações. Esta informação não substitui a consulta com o seu médico sobre a sua condição médica ou tratamento. O seu médico deve mostrar-lhe a si ou ao seu cuidador como utilizar corretamente a caneta pré-cheia **Dawnzera**. Se você ou o seu cuidador tiverem alguma dúvida, conversem com o seu médico.



Informação importante:

- **Dawnzera** é injetado apenas sob a pele (via subcutânea).
- Cada caneta pré-cheia contém 1 dose única e só pode ser utilizada 1 vez.
- **Não** retire a tampa transparente até estar pronto para injetar **Dawnzera** (Consulte o Passo 5).
- **Não** partilhe a sua caneta pré-cheia com ninguém.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se parecer danificada.

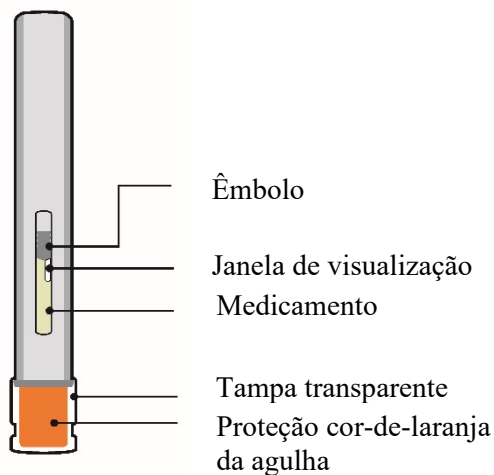
Informações de armazenamento:

- Conservar a caneta pré-cheia no frigorífico entre 2°C e 8°C na embalagem de origem.
- Se necessário, a caneta pré-cheia pode ser armazenada à temperatura ambiente até 30°C na embalagem original durante um período até 6 semanas.
- Se conservar Dawnzera à temperatura ambiente, escreva a data de eliminação na embalagem original. A data de eliminação é no máximo 6 semanas após retirar o medicamento do frigorífico e tem de ser anotada no espaço indicado na embalagem original para conservação à temperatura ambiente até 30°C.
- Se não utilizar a caneta pré-cheia mantida à temperatura ambiente no prazo de 6 semanas, deite-a fora.
- Mantenha a caneta pré-cheia na embalagem até estar pronta para utilizar.
- **Não** armazene a caneta pré-cheia com a tampa transparente removida.

Manter Dawnzera fora da vista e do alcance das crianças.

Descrição geral de Dawnzera

Caneta pré-cheia de dose única



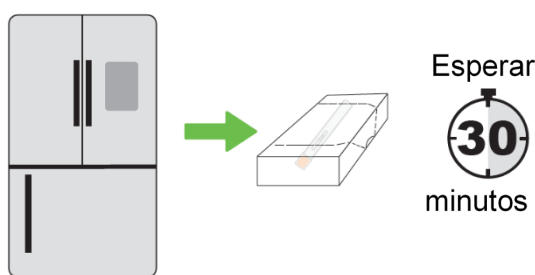
Outros consumíveis (não incluídos)



Preparação para injetar Dawnzera

Passo 1 Retirar do frigorífico

- Retire a caneta pré-cheia do frigorífico.
- Mantenha a caneta pré-cheia na embalagem original e** deixe a caneta pré-cheia atingir a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de injetar.
- Quando uma caneta pré-cheia de uma embalagem com 3 canetas for retirada do frigorífico, **volte a colocar as restantes canetas pré-cheias no frigorífico** para utilização futura até ser necessário.



Não tente acelerar o processo de aquecimento utilizando outras fontes de calor, como um micro-ondas ou água quente.

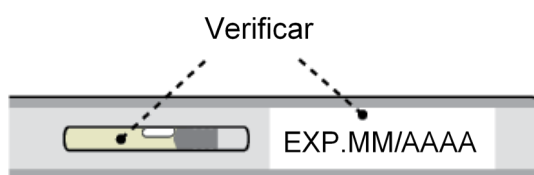
Passo 2 Inspeccionar o medicamento

a) Verifique o prazo de validade (VAL.) na caneta e também o prazo de eliminação na embalagem de origem se o medicamento tiver sido conservado à temperatura ambiente até 30°C.

b) Verifique o medicamento através da janela de visualização. O medicamento **Dawnzera** tem de ser límpido e incolor a amarelo. Não devem existir partículas. É normal ver bolhas de ar na solução.

Não utilize a caneta pré-cheia se:

- a tampa transparente estiver em falta ou não estiver colocada.
- o prazo de validade (VAL.) ou o prazo de eliminação tiverem passado.
- o medicamento parece congelado, turvo, descolorado ou se tiver partículas.
- a caneta pré-cheia parece danificada.



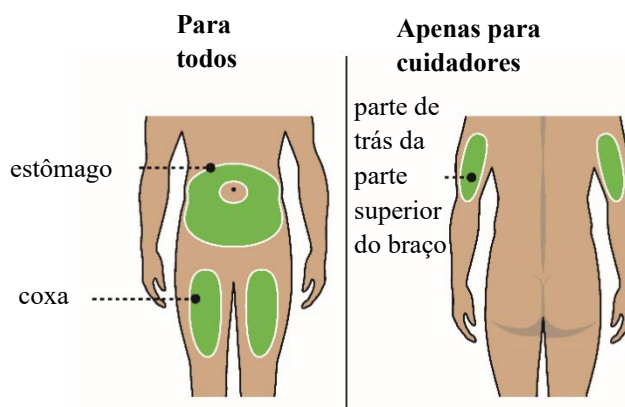
Passo 3 Escolher o local de injeção

a) Escolha um local para a injeção no estômago ou na parte da frente da coxa.

b) Apenas os cuidadores podem escolher a parte de trás da parte superior do braço.

Não injetar:

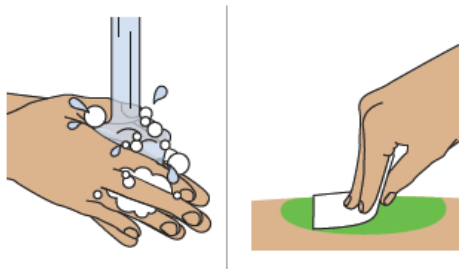
- a 5 cm do umbigo.
- em pele sensível, com nódoas negras, vermelhidão, endurecida, infetada ou descolorida.
- em cicatrizes ou pele danificada.
- no local da injeção anterior



Passo 4 Lavar as mãos e limpar o local de injeção

a) Lave as mãos com água e sabão.

b) Limpe o local da injeção com um toalhete com álcool num movimento circular. Deixe a pele secar ao ar.



Não toque na pele limpa antes de injetar.

Injetar Dawnzera

Passo 5 Remover e deitar fora a tampa transparente

a) Segure a caneta pré-cheia pelo meio com a tampa transparente voltada para o lado oposto a si.

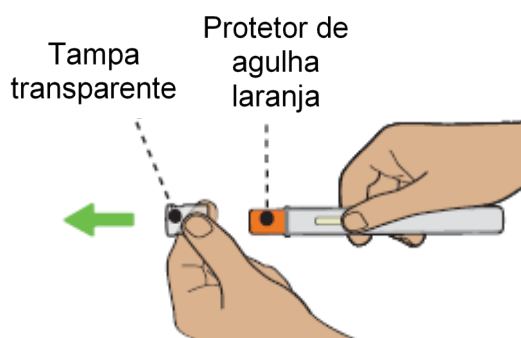
b) Remova a tampa transparente puxando-a a direito. **Não** a rode. A agulha está dentro da proteção cor-de-laranja da agulha.

c) Deite fora a tampa transparente no recipiente para lixo ou objetos perfurocortantes.

Não retire a tampa transparente até imediatamente antes de injetar.

Não volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia.

Não empurre a proteção cor-de-laranja da agulha contra a mão ou o dedo.



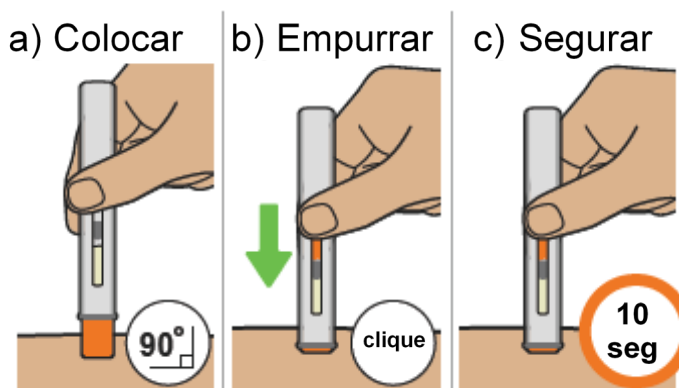
Passo 6 Iniciar a injeção

a) Segure a caneta pré-cheia com uma mão. Coloque a proteção cor-de-laranja da agulha num ângulo de 90 graus contra a pele. Certifique-se que consegue ver a janela de visualização.

b) Pressione firmemente e segure a caneta pré-cheia diretamente contra a pele. Irá ouvir um estalido quando a injeção começar.

Poderá ouvir um segundo estalido. Isto é normal. O procedimento não está concluído.

c) Segure a caneta pré-cheia contra a pele durante 10 segundos para garantir que



foi administrada a dose completa.

Não mexa, rode ou mude o ângulo da caneta pré-cheia durante a injeção.

Passo 7 Terminar a injeção

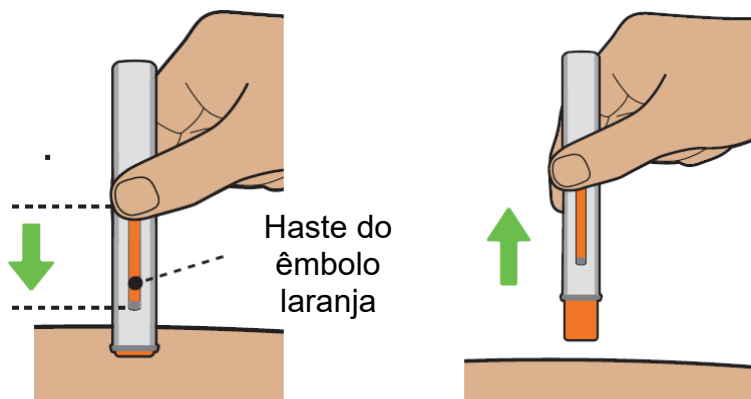
a) Verifique se a haste do êmbolo cor-de-laranja se moveu para baixo para encher toda a janela de visualização. Se a haste do êmbolo cor-de-laranja não encher a janela de visualização, poderá não ter recebido a dose completa. Se isto acontecer ou se tiver outras preocupações, contacte o seu médico.

b) Remova a caneta pré-cheia levantando-a para cima. Após a remoção da pele, a proteção cor-de-laranja da agulha fica bloqueada e cobre a agulha.

c) Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção. Isto é normal.

Se necessário, pressione uma bola de algodão ou gaze na área e aplique um pequeno penso rápido.

Não reutilize a caneta pré-cheia.



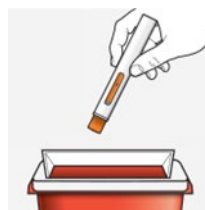
Eliminar Dawnzera

Passo 8 Eliminar a caneta pré-cheia

a) Coloque a caneta pré-cheia usada num recipiente para objetos perfurocortantes imediatamente após a utilização.

Não deite fora a caneta pré-cheia no lixo doméstico.

Não recicle o recipiente para objetos perfurocortantes usado.



Não reutilize a caneta pré-cheia ou a tampa transparente.

Se não tiver um recipiente para objetos perfurocortantes, pode utilizar um recipiente doméstico que:

- seja feito de plástico resistente,
- possa ser fechado com uma tampa hermética resistente a perfurações, sem que os objetos perfurocortantes possam sair,
- esteja na vertical e estável durante a utilização,
- seja resistente a fugas e
- devidamente rotulado para alertar para resíduos perigosos dentro do recipiente.

Quando o recipiente para perfurocortantes estiver quase cheio, terá de seguir as diretrizes locais para a forma correta de eliminar o recipiente para eliminação de objetos perfurocortantes. Podem existir leis locais sobre como deve deitar fora as canetas pré-cheias usadas.

Não deite fora o recipiente para objetos perfurocortantes usado no lixo doméstico, a menos que as diretrizes locais o permitam. **Não** recicle o recipiente para objetos perfurocortantes usado.