

## **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**

Redemplo 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada seringa pré-cheia de dose única contém plozasiran sódico equivalente a 25 mg de plozasiran em 0,5 mL de solução.

Cada mL de solução contém 50 mg de plozasiran.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injetável)

Solução límpida, incolor a amarela, com um pH de aproximadamente 4,7–5,6 e uma osmolalidade de 320–380 mOsm/kg.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Redemplo é indicado como complemento à dieta para reduzir os níveis de triglicéridos em doentes adultos com síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) (ver secção 4.2 para os critérios de seleção de doentes).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com SQF.

#### Seleção de doentes

Quando se considera a utilização de Redemplo, é importante que o diagnóstico de SQF do doente seja estabelecido através de um teste genético ou pela presença dos seguintes critérios clínicos: níveis de triglicéridos (TG) em jejum  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 880$  mg/dL) que sejam refratários à terapêutica hipolipemiante convencional e pelo menos uma das seguintes condições: história prévia de pancreatite aguda não causada por bebidas alcoólicas ou coledolitíase, história de internamentos recorrentes devido a dor abdominal intensa sem outra causa aparente, história de pancreatite na infância ou história familiar de pancreatite induzida por hipertrigliceridemia.

#### Posologia

A dose recomendada de plozasiran é de 25 mg, administrada numa injeção subcutânea única, a cada 3 meses.

### *Dose esquecida*

Se uma dose for esquecida, plozasiran deve ser administrado assim que possível. Daí em diante, as doses devem ser retomadas a cada 3 meses desde a dose administrada mais recentemente.

### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes idosos com  $\geq 65$  anos de idade (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min) ou moderado (TFGe  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min).

Plozasiran não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal (TFGe  $< 30$  mL/min) e só deve ser utilizado nestes doentes se o benefício clínico previsto compensar o risco potencial (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST)  $>$  limite superior do normal (LSN) e de bilirrubina total  $\leq$  LSN ou com níveis de bilirrubina total entre  $> 1,0$  e  $1,5 \times$  LSN e qualquer nível de AST. Plozasiran não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave e só deve ser utilizado nestes doentes se o benefício clínico previsto compensar o risco potencial (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia deste medicamento em crianças e adolescentes  $< 18$  anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Este medicamento destina-se apenas a uso subcutâneo. Não deve ser administrado por via intramuscular ou intravenosa.

Cada seringa pré-cheia destina-se a uma utilização única.

A primeira injeção administrada pelo doente ou cuidador deve ser efetuada sob a orientação de um profissional de saúde devidamente qualificado.

Os locais para injeção incluem a parte superior do braço (se administrado por um cuidador), a coxa e o abdómen (exceto a área até 5 cm ao redor do umbigo). Este medicamento não deve ser injetado numa zona onde a pele se apresente sensível, vermelha ou endurecida, ou com alguma equimose, corte, cicatriz ou estrias. Este medicamento não deve ser injetado na mesma zona onde são injetados outros medicamentos.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

No final do folheto informativo encontram-se instruções de utilização detalhadas.

## **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**

### *Hiperglicemia*

Os dados sugerem que plozasiran poderá aumentar os níveis de glicemia em alguns doentes. A hiperglicemia ocorreu em mais doentes a receber tratamento com plozasiran do que em doentes com o placebo nos estudos controlados por placebo (ver secção 4.8). Alguns doentes com diabetes ou com risco aumentado de desenvolver diabetes poderão desenvolver um grau de hiperglicemia que exija um

tratamento prescrito para a diabetes. Estes doentes devem ser monitorizados clinicamente e bioquimicamente, em conformidade com as diretrizes nacionais.

#### *Teor de sódio*

Este medicamento contém menos de 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.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de plozasiran 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 plozasiran durante a gravidez.

#### Amamentação

Desconhece-se se plozasiran ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não existem informações sobre a excreção de plozasiran ou dos seus metabolitos no leite animal. 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 plozasiran 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. Plozasiran não demonstrou quaisquer efeitos na fertilidade em ratos. Os dados agregados de macacos e ratos indicam que a relevância clínica dos órgãos reprodutores menos pesados detetados num subgrupo dos macacos macho é pouco provável e que o risco de impacto na fertilidade do homem e no desenvolvimento dos órgãos reprodutores em humanos é baixo (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são hiperglicemia (12,8%), cefaleia (6,8%), náuseas (4,7%) e reação no local da injeção (4,7%).

Os acontecimentos adversos que resultaram na descontinuação do tratamento foram a hiperglicemia (0,7%) e a urticária (0,7%).

#### Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 1 apresenta as reações adversas notificadas em doentes tratados com 25 mg de plozasiran em três estudos clínicos controlados por placebo (dois estudos de fase II em doentes com

hipertrigliceridemia grave e hipertrigliceridemia moderada e um estudo de fase III em doentes com SQF).

As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos da base de dados MedDRA e ordenadas por frequência. As categorias de frequência são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\,000$ ) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas**

| Classe de sistemas de órgãos                               | Reação adversa                                 | Frequência      |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|
| Doenças do metabolismo e da nutrição                       | Hiperglicemia <sup>a</sup>                     | Muito frequente |
| Doenças do sistema nervoso                                 | Cefaleia                                       | Frequente       |
| Doenças gastrointestinais                                  | Náuseas                                        | Frequente       |
| Afeções hepatobiliares                                     | Afeção hepática (ALT aumentada, AST aumentada) | Pouco frequente |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Reação no local da injeção <sup>a</sup>        | Frequente       |

ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase.

<sup>a</sup> Ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas”

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Hiperglicemia*

A hiperglicemia ocorreu em 12,8% e 9,8% dos doentes a receber plozasiran e placebo, respetivamente, nos estudos controlados por placebo. A proporção de doentes em cada grupo que descontinuaram o tratamento por hiperglicemia foi de 1,4% e de 0% nos doentes a receber plozasiran e placebo, respetivamente. Os acontecimentos de hiperglicemia em doentes tratados com plozasiran incluíram glicemia aumentada (1,4%), diabetes mellitus (1,4%), hemoglobina glicosilada aumentada (4,1%), hiperglicemia (1,4%) e diabetes mellitus tipo II (5,4%) (ver secção 4.4).

##### *Reação no local da injeção*

As reações no local da injeção ocorreram em 4,7% e 1,2% dos doentes a receber plozasiran e placebo, respetivamente, nos estudos controlados por placebo. Todas estas reações adversas foram de gravidade ligeira. Nenhum doente descontinuou o tratamento ou precisou de alterações ou atrasos nas doses devido a uma reação no local da injeção. Os acontecimentos de reação no local da injeção em doentes tratados com plozasiran incluíram eritema no local de injeção (0,7%), dor no local de injeção (2,7%) e reação no local da injeção (1,4%). A incidência de acontecimentos de reação no local da injeção foi mais elevada após a primeira dose e diminuiu nas doses subsequentes.

#### Observações laboratoriais

##### *Transaminases hepáticas aumentadas*

Em estudos clínicos de fase II e fase III, foram observados aumentos das transaminases hepáticas séricas  $>$  LSN com maior frequência em doentes a receber plozasiran do que nos a receber placebo. Ocorreram aumentos transitórios assintomáticos da ALT e da AST  $>$  3 x LSN em 1,5% e 0,7%, respetivamente, dos participantes tratados com plozasiran. Estes aumentos não progrediram de modo a ultrapassar o limiar de  $>$  5 x LSN e não exigiram um ajuste da dose nem a descontinuação do tratamento.

##### *Níveis de C-LDL*

O tratamento com plozasiran poderá aumentar os níveis do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL). Em estudos clínicos, o C-LDL mediano aumentou de aproximadamente

0,55 mmol/L nos valores iniciais para 1,0–1,1 mmol/L no mês 10, tendo os níveis estabilizado de forma geral daí em diante.

#### 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**

Em estudos de fase I, foram administradas doses de até 100 mg de plozasiran (4 vezes a dose recomendada), não tendo resultado em nenhum problema de segurança. Não existe nenhum tratamento específico para a sobredosagem com plozasiran. Em caso de sobredosagem, o doente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes modificadores dos lípidos, outros agentes modificadores dos lípidos, código ATC: ainda não atribuído.

#### Mecanismo de ação

Plozasiran é um ARN de pequena interferência (siRNA, oligonucleótido de cadeia dupla) conjugado com N-acetilgalactosamina para facilitar a entrega aos hepatócitos e a captação pelos mesmos. Nos hepatócitos, plozasiran degrada seletivamente o ARNm da apolipoproteína C3 (APOC3) através do mecanismo de interferência do ARN, resultando em níveis reduzidos de proteína APOC3 hepática e sérica. Esta redução, por sua vez, aumenta a atividade da lipoproteína lipase e a captação pelos hepatócitos de remanescentes de lipoproteínas ricas em TG, levando à redução dos TG séricos.

#### Efeitos farmacodinâmicos

No estudo PALISADE, a administração de 25 mg de plozasiran a cada 3 meses a doentes com SQF resultou na diminuição de APOC3, TG, colesterol de lipoproteínas de não alta densidade (C-não-HDL) e colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade (C-VLDL) (ver também a informação sob “Eficácia clínica”) e no aumento de C-HDL e C-LDL. Os níveis de C-LDL mantiveram-se dentro do intervalo normal na maioria dos doentes. As reduções medianas nos níveis de proteína APOC3 em jejum e de TG sérico no mês 1 foram de 95% e 85%, respetivamente, o que sugere o alcance de um estado farmacodinâmico estacionário após a primeira dose.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Doses de 100 mg de plozasiran (4 vezes a dose recomendada) não prolongaram o intervalo QT a nenhuma extensão clinicamente relevante.

#### Eficácia clínica

##### *O estudo PALISADE em doentes com SQF*

PALISADE é um estudo clínico aleatorizado controlado por placebo em dupla ocultação, em 75 doentes adultos com SQF a cumprir uma dieta com baixo teor de gordura. Doentes com idade  $\geq 18$  anos receberam 4 injeções subcutâneas únicas de 25 mg de plozasiran (N=23), 50 mg de plozasiran (N=22) ou placebo (N=19), administradas a cada 3 meses. Foram incluídos doentes com diagnóstico de SQF e níveis de TG em jejum  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 880$  mg/dL) que fossem refratários à terapêutica hipolipemiante convencional.

O diagnóstico de SQF foi definido como doentes com história de TG em jejum > 11,3 mmol/L (> 1000 mg/dL) e uma das seguintes condições:

- Um teste genético de suporte (N=41 [54,7%]) ou evidência de baixa atividade da lipase lipoproteína (LPL); ou
- Diagnóstico clínico de SQF (N=34 [45,3%]) com história prévia de pancreatite aguda não causada por bebidas alcoólicas ou colelitíase, história de internamentos recorrentes devido a dor abdominal intensa sem outra causa aparente, história de pancreatite na infância ou história familiar de pancreatite induzida por hipertrigliceridemia.

A idade média foi de 46 anos, havendo mais doentes < 50 anos de idade (83,3%) no grupo de 50 mg de plozasiran do que nos grupos de 25 mg de plozasiran e de placebo (57,7% e 56,0%, respetivamente). Houve 9 (12%) doentes com idade ≥ 65 anos e 2 (3%) doentes com idade ≥ 75 anos. Aproximadamente metade dos doentes de cada grupo de tratamento eram homens. A maioria dos doentes eram caucasianos (73,3%) ou asiáticos (21,3%). A média do índice de massa corporal (IMC) foi de 25,5 kg/m<sup>2</sup>; 53,3% dos participantes tinham excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>). O número de doentes com SQF geneticamente confirmada foi 41, ao passo que 34 doentes não tinham confirmação genética de SQF. Entre os doentes que receberam plozasiran, estavam representadas cinco variantes: APOA5 – 2,3%, APOC2 – 2,3%, GPIHBP1 – 9,1%, LMF1 – 6,8%, LPL – 81,8%. No total, 89,3% dos doentes já tinha sofrido um episódio de pancreatite. As percentagens de doentes a fazer tratamento para reduzir os TG no início do estudo foram as seguintes: 66,7% a tomar fibratos, 29,3% a tomar eicosapente de etilo, ácido gordo ómega 3 ou óleo de peixe, e 45,3% a tomar estatinas.

A maioria dos doentes recebeu todas as 4 doses planeadas: 24 (92,3%) doentes no grupo de 25 mg de plozasiran, 22 (91,7%) doentes no grupo de 50 mg de plozasiran e 19 (76,0%) doentes no grupo do placebo.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a alteração percentual mediana nos TG em jejum no mês 10 em relação ao valor inicial. No mês 10, plozasiran reduziu de forma estatisticamente significativa os níveis medianos de TG em jejum quando administrado na dose recomendada de 25 mg (ver Tabela 2). Os efeitos de redução dos TG de 50 mg de plozasiran não proporcionaram um benefício terapêutico superior ao da dose recomendada de 25 mg.

No estudo PALISADE, a administração de 25 mg de plozasiran a cada 3 meses em doentes com SQF reduziu significativamente os níveis medianos da proteína APOC3 sérica em jejum em 93% (p < 0,0001).

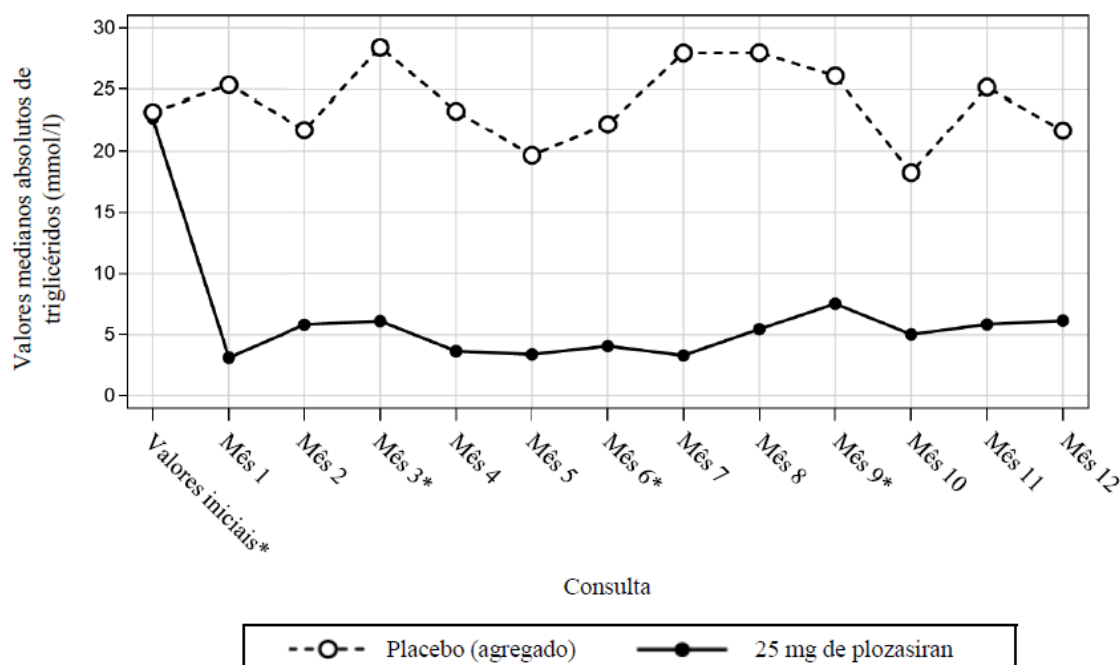
As reduções nos níveis de TG observadas em doentes tratados com plozasiran foram evidentes ao fim do mês 1 (primeira medição após os valores iniciais) e mantiveram-se consistentes ao longo dos 12 meses de duração do estudo PALISADE, com flutuações pico-vale relativamente pequenas (ver Figura 1). Os níveis medianos de TG obtidos em vários momentos ao longo do período de tratamento estiveram abaixo do limiar reconhecido de 5,7 mmol/L (500 mg/dL) para risco aumentado de pancreatite aguda (ver Figura 1).

**Tabela 2: Diferença mediana da alteração percentual nos níveis de APOC3 e TG em jejum no mês 10 em relação aos valores iniciais em doentes com SQF no estudo PALISADE**

| Grupo de tratamento                                                                             | Placebo | Plozasiran 25 mg |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------|
| <b>Valores iniciais de TG (mmol/L)</b>                                                          |         |                  |
| N                                                                                               | 25      | 26               |
| Mediana                                                                                         | 23,2    | 22,7             |
| <b>TG no mês 10 (mmol/L)</b>                                                                    |         |                  |
| N                                                                                               | 19      | 24               |
| Mediana                                                                                         | 18,2    | 5,0              |
| <b>Alteração percentual mediana no mês 10 em relação aos valores iniciais dos TG em jejum</b>   | -17     | -80              |
| Diferença em relação ao placebo                                                                 |         | -58,7            |
| IC 95%                                                                                          |         | -89,6, -27,9     |
| valor de p                                                                                      |         | p < 0,0001       |
| <b>Alteração percentual mediana no mês 10 em relação aos valores iniciais da APOC3 em jejum</b> | -1,3    | -93,0            |
| Diferença em relação ao placebo                                                                 |         | -90,5            |
| IC 95%                                                                                          |         | -108,3, -72,7    |
| valor de p                                                                                      |         | p < 0,0001       |

APOC3 = apolipoproteína C3; IC = intervalo de confiança; SQF = síndrome de quilomiconemia familiar; TG = triglicéridos.

**Figura 1: Níveis medianos absolutos de triglicéridos em jejum em doentes com SQF durante o estudo PALISADE**



Número de participantes na consulta

|                     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Placebo (agregado)  | 25 | 24 | 23 | 23 | 23 | 23 | 22 | 23 | 22 | 19 | 19 | 18 | 19 |
| 25 mg de plozasiran | 26 | 25 | 25 | 25 | 24 | 24 | 24 | 24 | 25 | 25 | 24 | 22 | 24 |

\* Representa o esquema posológico no PALISADE

A análise de um subgrupo pré-especificado de doentes com SQF geneticamente confirmada *versus* clinicamente diagnosticada mostrou que estes doentes apresentavam uma resposta semelhante dos TG a plozasiran, independentemente das características genéticas confirmadas.

Dos doentes com medições da TG em jejum no mês 10, todos os doentes no grupo de 25 mg de plozasiran apresentaram reduções em relação aos valores iniciais e aproximadamente 80% dos doentes mostraram uma redução de, pelo menos, > 50% em relação aos valores iniciais. Além disso, comparativamente ao placebo, as doses combinadas de 25 mg e 50 mg de plozasiran reduziram significativamente a incidência de pancreatite aguda (razão de probabilidade, 0,169;  $p = 0,0292$ ). A probabilidade de pancreatite aguda foi 83% inferior nos grupos agregados de plozasiran comparativamente ao grupo de placebo, tendo ocorrido 7 acontecimentos de pancreatite em 5 (20%) doentes no grupo de placebo e 2 acontecimentos de pancreatite em 2 (4%) doentes nos grupos agregados de plozasiran.

#### *O estudo PALISADE de extensão em regime aberto (ERA) em doentes com SQF*

Dos 64 doentes que concluíram 12 meses de tratamento do estudo aleatorizado, 62 (97%) entraram no período de ERA. Destes doentes, 18 (29%) tinham recebido placebo (grupo placebo/plozasiran) e 44 (71%) tinham recebido plozasiran (grupo plozasiran/plozasiran) durante o período aleatorizado.

Tal como previsto, os valores medianos absolutos de TG em jejum no início da ERA (mês 12) eram superiores nos doentes que tinham recebido placebo no período aleatorizado (grupo placebo/plozasiran; 23,76 mmol/L [2103 mg/dL]) comparativamente aos do grupo plozasiran/plozasiran (6,31 mmol/L [558 mg/dL]). Importa destacar que os valores medianos de TG no grupo placebo/plozasiran já tinham descido para um nível semelhante ao do grupo plozasiran/plozasiran ao fim do primeiro mês de tratamento com plozasiran (mês 13; 3,67 mmol/L [325 mg/dL; -87,96%] e 6,0 mmol/L [531 mg/dL; -75,23%] nos grupos placebo/plozasiran e plozasiran/plozasiran, respetivamente); tendo em conta a variabilidade esperada nos TG em jejum e as medições efetuadas no valor mínimo, estas reduções mantiveram-se até ao mês 18 do período de ERA.

#### Imunogenicidade

No estudo PALISADE, nenhum dos 50 doentes com SQF tratados com plozasiran ao longo de um período de 12 meses desenvolveu anticorpos antimedicação (AAM) induzidos pelo tratamento ou potenciados pelo tratamento. Não houve nenhuma evidência que indicasse alguma alteração na farmacodinâmica ou eficácia de plozasiran ao longo do tempo após várias administrações de plozasiran. Não foi detetado nenhum efeito adverso relacionado com uma imunorreacção sistémica em doentes tratados com plozasiran.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com plozasiran em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da síndrome de quilomicronemia familiar (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após uma injeção subcutânea única de 25 mg de plozasiran, a concentração plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) foi de 68,5 ng/mL. O tempo mediano para atingir a  $C_{\text{máx}}$  ( $T_{\text{máx}}$ ) foi de 6 horas.

Plozasiran não foi administrado por via intravenosa em nenhum estudo clínico, por isso não estão disponíveis dados de biodisponibilidade absoluta em humanos. Após a administração subcutânea em macacos-cinomolgos, estimou-se uma biodisponibilidade absoluta de plozasiran de 40%.

## Distribuição

Após injeções subcutâneas repetidas de 25 mg de plozasiran, o mesmo distribui-se no plasma e na água corporal extracelular com um volume de distribuição aparente ( $V_z/F$ ) de 146 L na fase terminal de eliminação. Depois de entrar na circulação sistêmica, plozasiran é distribuído principalmente para o fígado. No plasma, plozasiran tem uma fração livre de 22%.

Estudos *in vitro* sugerem que plozasiran não é um substrato, um inibidor nem um indutor de transportadores. Portanto, não se prevê que plozasiran cause ou seja afetado por interações mediadas através de transportadores.

## Biotransformação

Plozasiran é metabolizado principalmente por nucleases no fígado em oligonucleótidos mais curtos de vários comprimentos. Estudos *in vitro* sugerem que plozasiran não é um substrato de enzimas do citocromo P450 (CYP450).

Estudos *in vitro* sugerem que plozasiran não é um substrato, um inibidor nem um indutor de enzimas do CYP450. Portanto, não se prevê que plozasiran cause ou seja afetado por interações mediadas através de enzimas do CYP450.

## Eliminação

A semivida de eliminação terminal de plozasiran no plasma é de aproximadamente 3–4 horas. A depuração sistêmica média aparente é de 33,8 L/hora. Aproximadamente 16–19% de plozasiran é excretado na urina.

## Linearidade/não linearidade

Plozasiran demonstrou farmacocinética independente do tempo após injeções subcutâneas repetidas. Após várias administrações de dose, os níveis plasmáticos de plozasiran ( $C_{máx}$ ,  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-inf}$ ) aumentaram proporcionalmente à dose dentro do intervalo de dose de 10–50 mg.

## Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Plozasiran é ativo no interior de hepatócitos com atividade farmacodinâmica prolongada não associada ao seu perfil farmacocinético no compartimento plasmático. A longa duração de ação vai além da semivida de eliminação plasmática de 3–4 horas. A resposta farmacodinâmica provavelmente atinge o seu máximo com a dose recomendada de 25 mg de plozasiran a cada 3 meses.

## Imunogenicidade

No estudo PALISADE, nenhum dos 50 doentes com SQF tratados com plozasiran ao longo de um período de 12 meses desenvolveu anticorpos antimedicação (AAM) induzidos pelo tratamento ou potenciados pelo tratamento. Não houve nenhuma evidência que indicasse alguma alteração na farmacocinética de plozasiran ao longo do tempo após várias administrações de plozasiran.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do plozasiran baseadas na idade numa análise farmacocinética populacional realizada com dados de participantes adultos saudáveis e doentes (N=146); idades de 65–74 anos (N=16); idades de 75–85 anos (N=4) (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do plozasiran baseadas em compromisso renal ligeiro (TFGe  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min) ou moderado (TFGe  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min) numa análise farmacocinética populacional que incluiu dados de 23 e 4 doentes com compromisso renal ligeiro e moderado, respetivamente. Plozasiran não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal (TFGe  $< 30$  mL/min) (ver secção 4.2).

#### *Compromisso hepático*

Não foram detetadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do plozasiran numa análise farmacocinética populacional de 4 doentes com níveis elevados de AST  $>$  LSN e de bilirrubina total  $\leq$  LSN ou com níveis de bilirrubina total entre  $> 1,0$  e  $1,5 \times$  LSN e qualquer nível de AST. Plozasiran não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.2).

#### *Peso corporal, IMC*

As exposições plasmáticas de plozasiran ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) são tipicamente inferiores em doentes com maior peso corporal ou IMC sem redução da eficácia do tratamento, não sendo, portanto, recomendado nenhum ajuste de dose em doentes mais pesados.

#### *Género, raça, etnia*

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do plozasiran baseadas em género, raça ou etnia numa análise farmacocinética populacional que incluiu dados de 65 (44,5%) mulheres e 81 (55,5%) homens de várias raças ou etnias (67,1% caucasianos, 11,0% negros, 9,6% asiáticos, 2,1% nativos do Havai ou das Ilhas do Pacífico e 10,3% multirracial ou desconhecida).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

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

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal, houve um aumento no número de cachorros nados-mortos e uma redução subsequente no índice de nados-vivos na dose elevada, com uma margem de segurança ajustada à área de superfície corporal (ASC) de 3,1 e 31 vezes no nível de efeito adverso não observável (NOAEL) pré-desmame e materno/pós-natal.

Não existem informações sobre a excreção de plozasiran ou dos seus metabolitos no leite animal.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, foram observados adenomas hepatocelulares benignos e uma baixa incidência de carcinomas com a dose elevada. As margens de segurança no NOAEL foram de 10 e 16 vezes com base na ASC e de 60 e 53 vezes com base na AUC para machos e fêmeas, respetivamente. Embora se desconheça a relevância para o ser humano, o risco é provavelmente baixo devido às elevadas margens de segurança.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

O medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) durante um período único de até 30 dias.

A data de eliminação deve ser anotada na embalagem de cartão exterior (ou seja, até 30 dias desde a data de remoção do frigorífico).

O medicamento tem de ser eliminado se não for utilizado após 30 dias de conservação à temperatura ambiente ou após a data de validade impressa na embalagem de cartão exterior, dependendo do que acontecer primeiro.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Seringa pré-cheia de vidro tipo I de dose única, com uma rolha do êmbolo em bromobutil e uma agulha com proteção. Cada seringa pré-cheia contém 0,5 mL de solução injetável.

Embalagem de 1 seringa pré-cheia.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve ser límpida e incolor a amarela. Se a solução estiver turva ou apresentar partículas visíveis, o conteúdo não pode ser injetado e o medicamento deve ser devolvido à farmácia.

Deve-se permitir que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) antes da injeção. Deve ser removida do frigorífico (2 °C – 8 °C) pelo menos 30 minutos antes da utilização. Não devem ser utilizados outros métodos de aquecimento (p. ex. água quente ou micro-ondas).

Cada seringa pré-cheia deve ser utilizada apenas uma vez e depois colocada num recipiente para resíduos cortantes e perfurantes para uma eliminação em conformidade com as diretrizes comunitárias.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser eliminado em conformidade com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/26/2041/001

**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 RESPONSÁVEL 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**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **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 Autorização de Introdução no Mercado (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.

Deve 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 DE CARTÃO EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Redemplo 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
plozasiran

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

Cada seringa pré-cheia de dose única contém plozasiran sódico equivalente a 25 mg de plozasiran em 0,5 mL de solução. Cada mL de solução contém 50 mg de plozasiran.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Uso único.

**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**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Data de eliminação (para conservação a 15 °C – 25 °C): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**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**

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

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

EU/1/26/2041/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Redemplo

**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**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

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

Redemplo 25 mg injetável  
plozasiran  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,5 mL

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Redemplo 25 mg solução injetável em seringa pré-cheia plozasiran

▼ 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 Redemplo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Redemplo
3. Como utilizar Redemplo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Redemplo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

#### **1. O que é Redemplo e para que é utilizado**

Redemplo contém a substância ativa plozasiran. É utilizado em adultos para tratar uma doença chamada síndrome de quilomicronemia familiar (SQF). A SQF provoca níveis anormalmente elevados de gorduras chamadas “triglicéridos” no sangue. Isto pode resultar na inflamação do pâncreas, causando dor abdominal (dor de barriga) intensa.

Redemplo é utilizado para reduzir níveis aumentados de triglicéridos no sangue, em conjunto com uma dieta restrita com um teor muito baixo de gorduras.

O plozasiran impede a produção, no fígado, de uma proteína chamada apolipoproteína C3 (APOC3), que retarda a quebra de gorduras. Ao fazer isso, permite que o corpo reduza os níveis de triglicéridos no sangue.

Durante o tratamento com Redemplo, é importante manter a dieta com um teor muito baixo de gorduras e tomar outros medicamentos hipolipemiantes (redutores de gorduras) que o seu médico lhe tenha receitado.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Redemplo**

**Não utilize Redemplo** se tem alergia a plozasiran (a substância ativa) 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 Redemplo se tiver diabetes ou apresentar risco de desenvolver diabetes.

**Crianças e adolescentes**

Não utilize Redemplo se tiver menos de 18 anos de idade. Este medicamento não foi estudado em doentes com menos de 18 anos de idade.

**Outros medicamentos e Redemplo**

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

**Gravidez e amamentação**

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

Não existem informações sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas. Portanto, não utilize Redemplo durante a gravidez, exceto se tiver sido recomendado pelo seu médico.

Desconhece-se se Redemplo passa para o leite materno. Recomenda-se falar sobre a amamentação com o seu médico para averiguar qual é a melhor opção para si e para o seu bebé.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não se prevê que Redemplo afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

**Redemplo contém sódio**

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

**3. Como utilizar Redemplo**

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

Só receberá Redemplo se o seu médico tiver confirmado que tem um diagnóstico de SQF.

Redemplo está disponível na forma de uma injeção administrada sob a pele (subcutânea). A injeção pode ser administrada na parte superior do braço (se administrada por um cuidador), na coxa ou na barriga, mas evitando-se a área até 5 cm ao redor do umbigo.

A dose recomendada é de uma injeção de 25 mg administrada a cada 3 meses.

Ser-lhe-ão dadas orientações, a si ou ao seu cuidador, sobre como utilizar Redemplo de acordo com as instruções no final deste folheto. Na primeira utilização do medicamento, será guiado e monitorizado de perto por um profissional de saúde qualificado.

Antes de utilizar este medicamento, também é importante ler, compreender e seguir rigorosamente as instruções de utilização fornecidas no final deste folheto.

**Se utilizar mais Redemplo do que deveria**

No caso altamente improvável de, acidentalmente, injetar ou receber uma injeção com demasiada quantidade do medicamento (sobredosagem), procure assistência médica urgente.

**Caso se tenha esquecido de utilizar Redemplo**

Caso se esqueça de uma dose, injete a dose seguinte de Redemplo assim que possível e retome a administração a cada 3 meses a partir da data da sua última injeção. Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

**Se parar de utilizar Redemplo**

Não pare de utilizar Redemplo sem a confirmação do seu médico.

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.

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

- níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia)

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça (cefaleia)
- náuseas
- dor, comichão (prurido), inchaço (edema) ou vermelhidão no local da injeção

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- níveis elevados de enzimas hepáticas no sangue (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase)

#### 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 Redemplo

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem de cartão e no rótulo da seringa pré-cheia após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Redemplo pode ser conservado à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) até 30 dias após ser retirado do frigorífico. Se Redemplo não for utilizado no prazo de 30 dias, elimine o medicamento. A data de eliminação deve ser anotada na embalagem de cartão exterior no espaço indicado (ou seja, até 30 dias desde a data de remoção do frigorífico) e nunca deve ser posterior à data de validade indicada na embalagem de cartão.

Redemplo deve apresentar-se como uma solução límpida, incolor a amarela. Não utilize este medicamento se verificar quaisquer partículas na solução ou se a solução estiver turva, e devolva-o ao farmacêutico.

Não misture este medicamento com nenhum outro medicamento.

Utilize cada seringa pré-cheia apenas uma vez e depois coloque-a num recipiente para resíduos cortantes e perfurantes. Fale com o seu farmacêutico sobre adquirir um recipiente para resíduos cortantes e perfurantes e sobre como deverá eliminá-lo quando estiver cheio.

Não deite fora este medicamento 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 Redemplo**

- A substância ativa é plozasiran. Cada seringa pré-cheia de dose única contém plozasiran sódico equivalente a 25 mg de plozasiran em 0,5 mL de solução.
- Os outros componentes são cloreto de sódio e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Redemplo contém sódio” para mais informações).

### **Qual o aspeto de Redemplo e conteúdo da embalagem**

Redemplo é uma solução injetável apresentada numa seringa pré-cheia de vidro de dose única com uma agulha, uma proteção de agulha e uma rolha do êmbolo. A solução é límpida, incolor a amarela.

Embalagem de 1 seringa pré-cheia.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

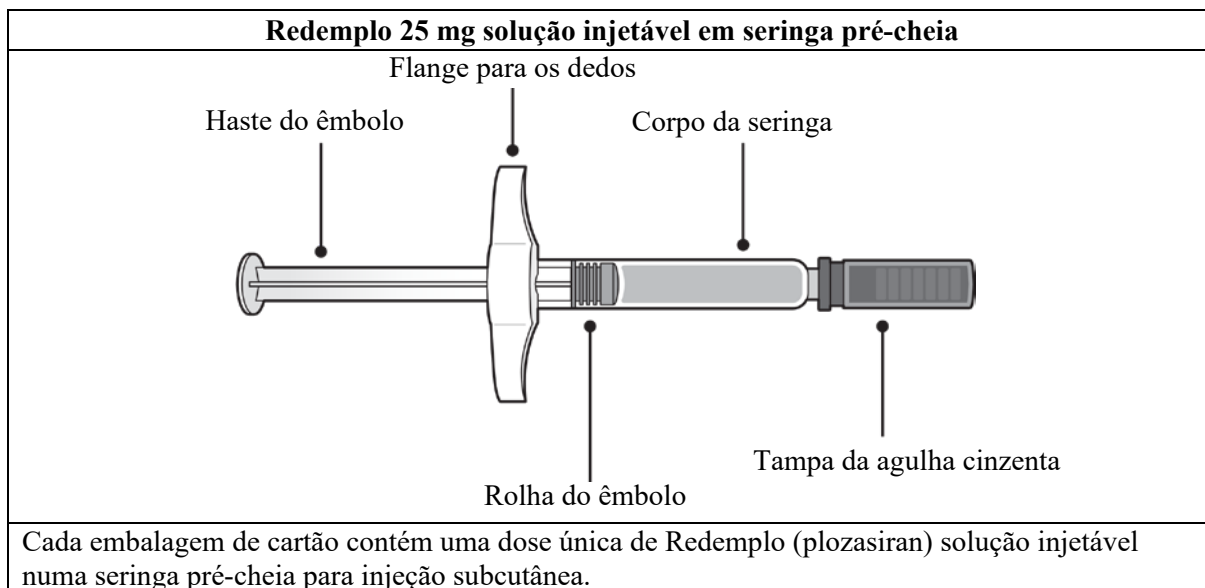
**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **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>.

## 7. Instruções de utilização

Estas “Instruções de utilização” contêm informações sobre como injetar Redemplo.



### **Informações importantes que precisa de saber antes de injetar Redemplo**

Redemplo destina-se apenas à injeção subcutânea (injeção diretamente sob a pele).

**Leia sempre estas “Instruções de utilização” antes de começar a utilizar a sua seringa pré-cheia de Redemplo.** Poderão conter informações novas. Estas informações não substituem uma conversa com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre o seu problema de saúde ou tratamento. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

### **Conservação de Redemplo**

- Conserve a seringa pré-cheia de Redemplo no frigorífico entre 2 °C - 8 °C. Não congelar.
- Redemplo pode ser conservado à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) até 30 dias após ser retirado do frigorífico. Se Redemplo não for utilizado no prazo de 30 dias, elimine o medicamento. A data de eliminação deve ser anotada na embalagem de cartão exterior no espaço indicado (ou seja, até 30 dias desde a data de remoção do frigorífico) e nunca deve ser posterior à data de validade indicada na embalagem de cartão.

Se o medicamento não for conservado nas condições acima indicadas, elimine a seringa pré-cheia num recipiente para resíduos cortantes e perfurantes e utilize uma seringa pré-cheia nova.

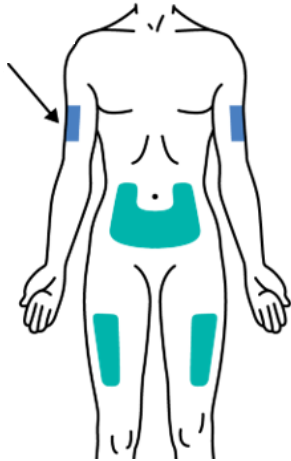
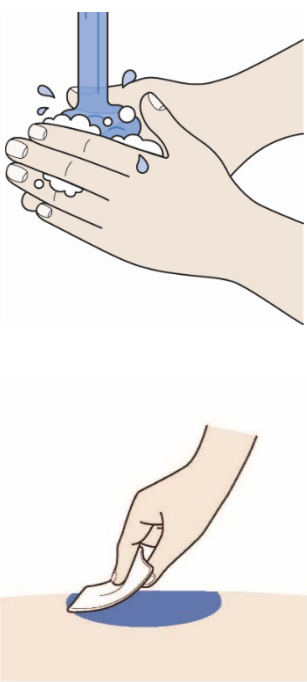
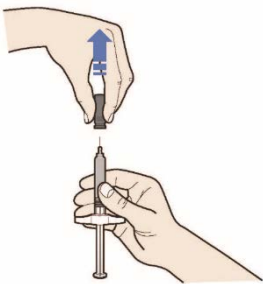
**Mantenha a seringa pré-cheia de Redemplo fora da vista e do alcance das crianças.**

## Preparação da injeção de Redemplo

| Passo 1: Reúna todos os materiais necessários para a injeção                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Numa superfície de trabalho plana, limpa e bem iluminada, coloque: <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 Seringa pré-cheia de Redemplo na embalagem de cartão</li><li>• Toalhetes à base de álcool (não fornecidos)</li><li>• Bola de algodão ou compressa de gaze (não fornecidas)</li><li>• Penso adesivo (não fornecido)</li><li>• Recipiente para resíduos cortantes e perfurantes (não fornecido)</li></ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Passo 2: Prepare-se para utilizar a seringa pré-cheia de Redemplo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|  <p>Remova a seringa, segurando-a pelo corpo</p> <p><b>Figura A</b></p>  <p><b>Figura B</b></p>                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Abra a embalagem de cartão, remova a seringa, segurando-a pelo corpo, e coloque-a na superfície plana (ver <b>Figura A</b>).<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Não</b> utilize a seringa pré-cheia se o selo de segurança na embalagem de cartão estiver quebrado.</li><li>- <b>Não</b> puxe nem pegue na seringa pré-cheia pela haste do êmbolo ou pela tampa da agulha.</li></ul></li><li>• <b>Verifique a data de validade (“EXP”)</b> na seringa pré-cheia de Redemplo.<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Não</b> utilize se a data “EXP” ou a data de eliminação na embalagem de cartão tiverem expirado.</li></ul></li><li>• Aguarde 30 minutos para que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) antes da injeção (ver <b>Figura B</b>).<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Não</b> tente aquecer a seringa pré-cheia através de uma fonte de calor como água quente ou o micro-ondas.</li><li>- <b>Não</b> remova a tampa da agulha da seringa pré-cheia até estar pronto/a para a injeção.</li></ul></li></ul> |
| Passo 3: Verifique o estado do medicamento e da seringa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|  <p><b>Figura C</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Verifique o estado do medicamento na seringa pré-cheia (ver <b>Figura C</b>).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• O medicamento deve ser límpido e incolor a amarelo.<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Não</b> utilize a seringa pré-cheia se o medicamento estiver turvo ou tiver partículas.</li></ul></li><li>• É normal ver bolhas de ar na solução.</li></ul> <p>Verifique o estado da seringa pré-cheia (ver <b>Figura C</b>).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Não</b> utilize a seringa pré-cheia se qualquer das suas peças parecer rachada ou partida.</li><li>• <b>Não</b> utilize a seringa pré-cheia se a tampa da agulha não estiver presente ou não estiver devidamente fixa.</li><li>• <b>Não</b> utilize a seringa pré-cheia se tiver caído numa superfície dura, visto que a seringa poderá estar danificada.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                     |

|  |                                                                                        |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Em qualquer dos casos acima indicados,<br>devolva a seringa pré-cheia ao farmacêutico. |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------|

## Injeção de Redemplo

| Passo 4: Escolha o local da injeção                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Parte superior do braço apenas se cuidador</p>  <p><b>Figura D</b></p> | <p><b>A si próprio/a, pode injetar (ver Figura D):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Na coxa</li><li>• Na barriga (abdômen), exceto na área até 5 cm em redor do umbigo.</li></ul> <p><b>Os cuidadores também podem injetar na área exterior da parte superior do braço (ver Figura D).</b></p> <p><b>Não</b> escolha uma zona onde a pele esteja danificada (sensível, vermelha, endurecida, ou com algum hematoma ou corte) ou tenha cicatrizes ou estrias.</p> <p><b>Não</b> injete outros medicamentos na mesma área onde injetar este medicamento.</p>                       |
| Passo 5: Limpe o local da injeção                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|  <p><b>Figura E</b></p>                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Lave muito bem as mãos com água e sabão (ver <b>Figura E</b>).</li><li>• Limpe o local da injeção com uma toalhita à base de álcool e deixe a pele secar antes da injeção (ver <b>Figura E</b>).<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Não</b> volte a tocar nesta área da pele antes da injeção.</li></ul></li></ul>                                                                                                                                                                                                                               |
| Passo 6: Remova a tampa da agulha                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|  <p><b>Figura F</b></p>                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Segure na seringa pelo corpo, com a agulha virada na direção oposta a si.</li><li>• Puxe a tampa da agulha, removendo-a de uma vez, na direção oposta ao seu corpo (ver <b>Figura F</b>).<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Não</b> torça nem dobre a tampa da agulha.</li></ul></li><li>• Evite empurrar o êmbolo antes de estar pronto/a para a injeção.<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Não</b> deixe que a agulha toque em nenhuma superfície.</li><li>- <b>Não</b> volte a pôr a tampa da agulha na seringa.</li></ul></li></ul> |

### Passo 7: Aperte a pele e insira a agulha

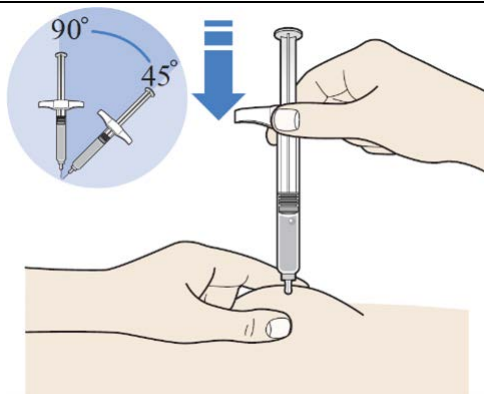


Figura G

- Segure na seringa com uma mão.
- Aperte levemente uma dobra de pele e mantenha-a levantada no local da injeção.
- Insira a agulha num ângulo entre 45° e 90° (ver **Figura G**).
- **Mantenha a pele apertada enquanto insere a agulha e durante a injeção.**
  - **Não** coloque o dedo na haste do êmbolo antes da injeção.

### Passo 8: Mantenha a pele apertada e empurre o êmbolo

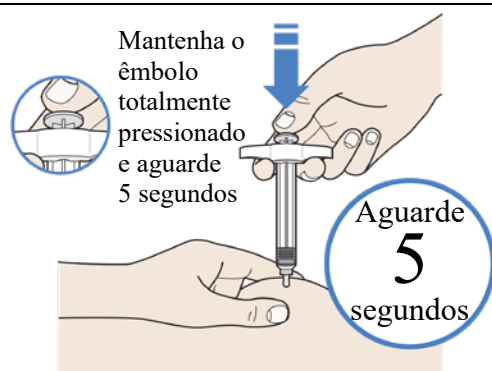


Figura H

- Enquanto aperta a pele, empurre a haste do êmbolo totalmente para baixo, fazendo uma pressão lenta e constante (ver **Figura H**).
- Depois de o êmbolo estar totalmente pressionado, **mantenha-o em baixo e conte 5 segundos com a agulha totalmente inserida para garantir que administra uma dose completa** (ver **Figura H**).

### Passo 9: Conclua a injeção

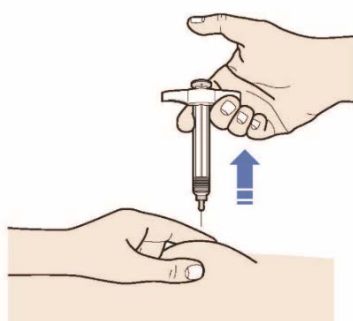


Figura I

- Retire suavemente a seringa da pele (ver **Figura I**).
  - **Não** puxe o êmbolo para cima com a mão. Puxe toda a seringa para cima, a direito.
  - **Não** esfregue o local da injeção.
- Coloque imediatamente a tampa e a seringa usadas num recipiente para resíduos cortantes e perfurantes.
  - **Não** volte a pôr a tampa da agulha na seringa.

## Eliminação de Redemplo



**Figura J**

**Não utilize nenhum medicamento que tenha permanecido na seringa utilizada.**

- Coloque a seringa e a tampa da agulha usadas num recipiente para resíduos cortantes e perfurantes imediatamente após a utilização.
  - **Não volte a pôr a tampa da agulha na seringa.**
- **Não** deite fora (elimine) a seringa no lixo doméstico (ver **Figura J**). Se não tiver um recipiente para resíduos cortantes e perfurantes, poderá utilizar um recipiente doméstico que:
  - seja feito de um plástico resistente
  - possa ser fechado com uma tampa apertada resistente a perfurações, sem risco de os materiais cortantes e perfurantes saírem
  - fique vertical e estável durante a utilização
  - seja resistente a fugas
  - esteja devidamente etiquetado para alertar para os resíduos perigosos dentro do recipiente.
- Quando o seu recipiente para resíduos cortantes e perfurantes estiver quase cheio, terá de seguir as diretrizes locais para uma eliminação correta do seu recipiente para resíduos cortantes e perfurantes. Poderá haver alguma legislação local específica sobre como se devem eliminar agulhas e seringas usadas. Peça mais informações ao seu farmacêutico sobre como deve eliminar os objetos cortantes e perfurantes na sua localização.

**Não elimine o seu recipiente para resíduos cortantes e perfurantes utilizado junto do lixo doméstico, a não ser que as diretrizes locais o permitam. Não recicle o seu recipiente para resíduos cortantes e perfurantes.**