

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dawnzera 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 mg донидалорсен (donidalorsen) (като донидалорсен натрий) в 0,8 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен до жълт разтвор с рН приблизително 7,4 и осмолалитет приблизително 290 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Dawnzera е показан при рутинна профилактика на повтарящи се пристъпи на наследствен ангиоедем (НАЕ) при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в диагностиката и лечението на пациенти с НАЕ.

Дозировка

Препоръчителната начална доза при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години е 80 mg донидалорсен чрез подкожна инжекция веднъж месечно.

Може да се обмисли интервал на прилагане 80 mg веднъж на всеки 2 месеца, ако пациентът е добре контролиран (напр. без пристъп) за най-малко 3 месеца, докато получава Dawnzera.

Въз основа на клиничните данни постепенно намаляване на честотата на пристъпите се наблюдава още на Седмица 1 след началната доза донидалорсен, с очакван максимален ефект след 1 месец.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти с НАЕ, с C1-INH в норма (nC1-INH), които са показали недостатъчно намаляване на пристъпите след 4 месеца лечение (вж. точка 4.4 и 5.1).

Dawnzera не е предназначен за лечение на остри пристъпи на НАЕ (вж. точка 4.4).

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, пациентът или болногледачът трябва да получат указания да приложат дозата възможно най-скоро. След това прилагането трябва да се възобнови с предписаната честота на прилагане (веднъж месечно или веднъж на всеки 2 месеца) от датата на последната приложена доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на донидалорсен при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Dawnzera не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на увреждане. Донидалорсен трябва да се използва при тези пациенти само ако очакваната клинична полза надвишава риска.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на донидалорсен при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане.

Dawnzera не е проучвано при пациенти с умерено или тежко увреждане, или терминален стадий на бъбречна болест. Донидалорсен трябва да се използва при тези пациенти само ако очакваната клинична полза надвишава риска.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на донидалорсен при деца на възраст < 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Вижте точки 4.8 и 5.1.

Преминаване от други профилактични лекарствени продукти за НАЕ

Следните схеми на лечение (Таблица 1) се препоръчват за пациенти, които сменят своята профилактична терапия за НАЕ от беротралстат, С1 естеразен инхибитор или ланаделумаб на Dawnzera (вж. точка 5.1).

Таблица 1: Схема на лечение за пациенти, преминаващи от друга профилактична терапия към Dawnzera.

Друга профилактична терапия	Препоръчителна схема на лечение при преминаване към Dawnzera
Беротралстат	Продължете да приемате настоящата доза беротралстат в продължение на 14 дни след започване на лечението с Dawnzera.
С1 естеразен инхибитор	Продължете да приемате настоящата доза С1 естеразен инхибитор в продължение на 14 дни след започване на лечението с Dawnzera.
Ланаделумаб	Приложете последната доза ланаделумаб 14 дни преди започване на лечение с Dawnzera.

Начин на приложение

Dawnzera е предназначен само за подкожно приложение.

Dawnzera трябва да се прилага като подкожна инжекция в корема, горната част на бедрото или (само за болногледачи) задната страна на горната част на мишницата. Препоръчва се ротация на мястото на инжектиране.

Dawnzera не трябва да се инжектира в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, твърда, инфектирана или с променен цвят.

След подходящо обучение за правилната техника на подкожно инжектиране, пациентът или болногледачът може да инжектира Dawnzera, ако неговият/нейният лекар прецени, че е подходящо. Подробни указания за приложение посредством предварително напълнената писалка са предоставени в листовката и указанията за употреба.

За допълнителни указания относно подготовката и специалните предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност, включително анафилаксия

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.8). В случай на тежка реакция на свръхчувствителност прилагането на донидалорсен трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се започне подходящо лечение.

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на реакции на свръхчувствителност и инструктирани незабавно да потърсят медицинска помощ и да прекратят употребата на донидалорсен, ако възникнат сериозни реакции на свръхчувствителност.

Общи указания

Dawnzera не е предназначен за лечение на остри пристъпи на НАЕ. В случай на остър пристъп на НАЕ трябва да се започне индивидуализирано лечение с одобрен спасителен лекарствен продукт.

Има ограничени данни от употребата на донидалорсен при пациенти с НАЕ pC1-INH (вж. точка 5.1). Пациенти с НАЕ pC1-INH, с мутации, които не са свързани с пътя на каликреин-кининовата система (KKS), не се очаква да се повлияят от Dawnzera.

Препоръчва се да се извърши генетично изследване, ако е налично, съгласно настоящите насоки за НАЕ и да се преустанови лечението, ако не се наблюдава клиничен отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с донидалорсен. Проучванията *in vitro* показват, че донидалорсен не е субстрат или инхибитор на транспортери, не взаимодейства с активни вещества, свързани във висока степен с плазмените протеини, и не е субстрат или инхибитор/индуктор на цитохром Р450 (СYP) ензимите. Не се очаква донидалорсен да причинява или да бъде повлиян от лекарствени взаимодействия, медиранни чрез лекарствени транспортери, свързване с плазмените протеини или СYP ензими.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на донидалорсен при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на донидалорсен по време на бременност.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на донидалорсен/съответните метаболити в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с донидалорсен, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на този лекарствен продукт върху фертилитета при хора. Донидалорсен няма ефект върху фертилитета и токсичност за ранното ембрионално развитие при миши модели (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Dawnzera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, лекувани с 80 mg донидалорсен на всеки 4 седмици, са реакции на мястото на инжектиране (24,4 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани с донидалорсен, получени от клинични изпитвания, са представени в табличен вид по-долу.

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции на донидалорсен

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (включително анафилаксия)	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране ^a	Много чести
Изследвания	Повишени чернодробни ензими ^b	Много чести

^a Реакциите на мястото на инжектиране включват също: еритем, промяна в цвета, болка, пруритус, индурация, хематом, посиняване, ексфолиация, свръхчувствителност и подуване.

^b предимно леко и основно при аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат аминотрансфераза (AST).

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност, включително анафилаксия

В клиничните изпитвания се съобщава за сериозна реакция на свръхчувствителност - анафилаксия при един пациент. Симптомите включват генерализиран обрив, диспнея, болка в гърдите и периорален оток (вж. точки 4.3 и 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

По време на двойнослепите, плацебо-контролирани изпитвания са наблюдавани реакции на мястото на инжектиране. Всички реакции на мястото на инжектиране не са сериозни, леки до умерени са по тежест и като цяло отшумяват с течение на времето. При някои пациенти реакциите на мястото на инжектиране, като еритем на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране и промяна в цвета на мястото на инжектиране, продължават 2 или повече дни. При един пациент, който е получил по-висока от посочените дози в съответствие с протокола, промяната в цвета на мястото на инжектиране е довела до трайно прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Безопасността на донидалорсен е оценена в двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване при подгрупа от 7 пациенти в юношеска възраст от 12 до 17 години. Профилът на безопасност при тези пациенти в юношеска възраст е подобен на профила, наблюдаван при възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсва информация за идентифициране на потенциални признаци и симптоми на предозиране. Ако се появят симптоми, се препоръчва симптоматично лечение. Няма наличен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, лекарства, използвани при наследствен ангиоедем, АТС код: B06AC09.

Механизъм на действие

Донидалорсен е 2'-О-метоксиетил-модифициран антисенс олигонуклеотид (ASO), конюгиран с триантенарн N-ацетилгалактозамин (GalNAc₃), който причинява медирана от рибонуклеаза H1 (RNase H1) деградация на прекаликреин (РКК) иРНК чрез селективно свързване с РКК иРНК, което води до намалено производство на РКК протеин. РКК е проензим за плазмения каликреин, което води до освобождаване на брадикинин, мощен вазодилатор, причиняващ възпаление и подуване на НАЕ.

Фармакодинамични ефекти

В Изпитване 1, 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване при възрастни и педиатрични пациенти (≥ 12 години) с НАЕ 1 или НАЕ 2 (вж. Клинична ефикасност и безопасност по-долу), е наблюдавано намаляване на плазмените концентрации на РКК. Средната процентна промяна от изходното ниво до Седмица 24 в най-ниските плазмени концентрации на РКК показва намаление от 73 % и 47 % след лечение с донидалорсен 80 mg съответно на всеки 4 седмици и на всеки 8 седмици в сравнение с 2 % в групата на плацебо.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Dawnzera за предотвратяване на пристъпи на ангиоедем при пациенти е проучена в Изпитване 1.

Изпитване 1- „OASIS-HAE“

Изпитването 1 включва 90 (48 жени и 42 мъже) възрастни и педиатрични пациенти (≥ 12 години) с поне 2 пристъпа, потвърдени от изследователя, по време на 8-седмичния период на въвеждане, които са получили поне 1 доза от изпитвания лекарствен продукт (ИЛП). Педиатричните пациенти са 7 юноши на възраст 12 и повече години; освен това изпитването включва 2 пациенти в старческа възраст (≥ 65 години). 3 пациенти са имали телесно тегло < 50 kg на изходно ниво, от които 2 са юноши (вж. също точка 5.2). Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 в 1 от 2 групи, за да получават лечението по проучването или веднъж на всеки 4 седмици (група на 4 седмици), или веднъж на всеки 8 седмици (група на 8 седмици). Във всяка група пациентите са рандомизирани в съотношение 3:1 да получават Dawnzera 80 mg или съответстващ обем плацебо. Двете групи на лечение с плацебо, са комбинирани за анализ. Пациентите е трябвало да преустановят други профилактични лекарствени продукти за НАЕ преди включване в изпитването; въпреки това на всички пациенти е разрешено да използват спасителни лекарствени продукти за лечение на какъвто и да е пробивен пристъп на НАЕ.

Като цяло 93 % от пациентите са имали НАЕ 1, а 7 % са имали НАЕ 2. Анамнеза за пристъпи на ларингеален ангиоедем е съобщена при 52 % от пациентите и 18 % от пациентите са били на профилактична терапия преди включването. Средната честота на пристъпи на НАЕ по време на проспективния въвеждащ период (честота на пристъпи на изходно ниво) е 3,33 (SD 2,086) пристъпа/4 седмици, а честота на пристъпи > 2 пристъпа/4 седмици е наблюдавана при 69 % от пациентите като цяло.

Донидалорсен, прилаган на всеки 4 или 8 седмици, води до статистически значимо намаляване на честотата на пристъпи на НАЕ (брой потвърдени от изследователя пристъпи на НАЕ на 4 седмици) в сравнение с плацебо. Траен отговор на донидалорсен със средни понижения спрямо изходното ниво в честотата на пристъпи на НАЕ е наблюдаван през целия период на лечение в групите на лечение с Dawnzera.

Таблица 3: Резултати за първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (цялата анализирана популация)

Статистика на крайните точки	Плацебо (N = 22)	Dawnzera 80 mg на всеки 4 седмици (N = 45)	Dawnzera 80 mg на всеки 8 седмици (N = 23)
Честота на пристъпи на НАЕ на 4 седмици от изходно ниво до Седмица 24*			
Средна LS (95 % ДИ) честота на пристъпи	2,26 (1,66, 3,09)	0,44 (0,27, 0,73)	1,02 (0,65, 1,59)
% намаление (95 % ДИ) в сравнение с плацебо		-81 (-89, -65)	-55 (-74, -22)
p-стойност на Wald хи-квадрат		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Честота на пристъпи на НАЕ на 4 седмици от Седмица 4 до Седмица 24			
Средна LS (95 % ДИ) честота на пристъпи, като се започва от втората доза (Седмица 4)	2,25 (1,59, 3,18)	0,30 (0,15, 0,58)	0,90 (0,53, 1,52)
% намаление (95 % ДИ) в сравнение с плацебо, като се започва от втората доза (Седмица 4)		-87 (-94, -72)	-60 (-79, -25)
p-стойност на Wald хи-квадрат		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Честота на умерени или тежки[†] пристъпи на НАЕ на 4 седмици от Седмица 4 до Седмица 24			
Средна честота на LS (95 % ДИ) умерени или тежки пристъпи, като се започва от втората доза (Седмица 4)	1,15 (0,72, 1,83)	0,12 (0,04, 0,35)	0,68 (0,37, 1,23)
% намаление (95 % ДИ) в сравнение с плацебо, като се започва от втората доза (Седмица 4)		-89 (-97, -66)	-41 (-72, 26)
p-стойност на Wald хи-квадрат		< 0,001 [‡]	NS
Пристъпи на НАЕ на 4 седмици, изискващи остра терапия от Седмица 4 до Седмица 24			
Средна честота на LS (95 % ДИ) пристъпи на НАЕ, изискващи интензивно лечение, като се започва от втората доза (Седмица 4)	1,80 (1,23, 2,62)	0,15 (0,06, 0,39)	0,59 (0,31, 1,15)
% намаление (95 % ДИ) в сравнение с плацебо, като се започва от втората доза (Седмица 4)		-92 (-97, -77)	-67 (-85, -29)

Статистика на крайните точки	Плацебо (N = 22)	Dawnzera 80 mg на всеки 4 седмици (N = 45)	Dawnzera 80 mg на всеки 8 седмици (N = 23)
p-стойност на Wald хи-квадрат		< 0,001 [†]	0,004 [‡]

ДИ = доверителен интервал; НАЕ = наследствен ангиоедем; LS = метод на най-малките квадрати; N = брой пациенти в конкретната група на лечение; NS = не е статистически значимо.

* Основна крайна точка за ефикасност = сравнение на нормализирания брой на потвърдените от изследователя пристъпи на НАЕ на 4 седмици от изходно ниво до Седмица 24 между групата на Dawnzera 80 mg на всеки 4 седмици и групата на плацебо.

† Умерено: лека до умерена степен на ограничение на дейността, необходима е известна помощ; тежко: подчертано ограничение на дейността, необходимо е съдействие.

‡ Статистически значимо.

При 4-мата пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до 17 години) в групата на всеки 4 седмици е наблюдавано 97,1 % намаление (95 % ДИ: -106,26 %, -88,01 %) от изходното ниво (въвеждащ период) на нормализираната за време честота на пристъпи на НАЕ (на 4 седмици) от Седмица 0 до Седмица 24.

Допълнителните предварително определени вторични крайни точки на изпитването включват процента на пациентите с отговор на ИЛП и процента на пациентите, които имат добре контролирана активност на ангиоедема. Делът на пациентите с $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$, и 100% (без пристъпи) намаление от изходното ниво в честотата на пристъпите на НАЕ от Седмица 4 до Седмица 24 в терапевтичната група на Dawnzera е съответно 93 %, 82 %, 62 %, и 53 % в групата на 80 mg на всеки 4 седмици и съответно 83 %, 65 %, 48 %, и 35 % в групата на 80 mg на всеки 8 седмици в сравнение със съответно 27 %, 18 %, 9 %, и 9 % в групата на плацебо.

Броят на пациентите, които имат добре контролирано заболяване на Седмица 24 в групата на лечение с Dawnzera, въз основа на скор от контролния тест за ангиоедем (АЕСТ) ≥ 10 на Седмица 24, е 41 (91 %) в групата на 80 mg на всеки 4 седмици и 17 (74 %) в групата на 80 mg на всеки 8 седмици в сравнение с 9 (41 %) в групата на плацебо.

Свързано със здравето качество на живот

Наблюдавано е подобрене при групите за лечение с Dawnzera в сравнение с плацебо в общия резултат по Въпросника за качеството на живот при ангиоедем (АЕ-QoL). Намалването с 6 точки се счита за клинично значимо подобрене. За общия скор по НС-QoL на Седмица 24, средната промяна по метода на най-малките квадрати от изходно ниво в групата на лечение с Dawnzera е съответно -24,8 и -19,9 за групата на 80 mg на всеки 4 седмици ($p < 0,001$) и групата на 80 mg на всеки 8 седмици в сравнение с -6,2 в групата на плацебо.

Изпитване 2 – „OASISplus“

Общо 147 възрастни и педиатрични пациенти (≥ 12 години) с НАЕ 1 или НАЕ 2 са получили най-малко 1 доза Dawnzera в открито продължение на изпитването (Изпитване 2) до 3 години. От тях 83 пациенти преди това са лекувани с Dawnzera или плацебо в Изпитване 1 и са включени в групата пациенти, прехвърлени за продължаване на лечението. Останалите пациенти, които не са прехвърлени, ($n = 64$) продължават да приемат предишното си профилактично лечение за НАЕ (беротралстат, C1 естеразни инхибитори или ланаделумаб) по време на въвеждащия период, съгласно съответните препоръчителни схеми на лечение, базирани на полуживота на отделните лекарствени продукти (вж. точка 4.2).

Група пациенти, прехвърлени за продължаване на лечението в открито продължение (пациенти, прехвърлени от Проучване 1, $n = 83$)

След 52 седмици на лечение с Dawnzera пациентите показват трайно средно намаление на честотата на пристъпите на НАЕ с 93 % в сравнение с изходното ниво (0,22 спрямо

3,42 пристъпа/4 седмици), като честотата на добре контролираното заболяването въз основа на скората от АЕСТ се увеличава от 20,3 % до 91,3 % в Q4W групата и от 41,7 % на 100,0 % в Q8W групата, заедно с подобрене в скоростите от въпросника AE-QoL на Седмица 24.

Група пациенти, които не са прехвърлени (пациенти, лекувани преди това с други лекарствени продукти за дългосрочна профилактика на НАЕ, n = 64)

По време на преминаването от лечение с ланаделумаб, беротралстат или C1 естеразен инхибитор на лечение с Dawnzera не се наблюдава увеличение на честотата на пристъпите на НАЕ, като средната честота намалява с 66,1 % (95 % ДИ -79,69; -52,55) на Седмица 52, а общият контрол на заболяването въз основа на скората от АЕСТ се подобрява от 66,7 % на 93,0 % до Седмица 16 и скоростите по въпросника AE-QoL показват значими намаления във всички групи.

Изпитване 3 – изпитване Фаза 2, включващо пациенти с НАЕ-nC1-INH

Изпитване 3 фаза 2 има открито рамо за пациенти с НАЕ-nC1-INH. В него са включени 3 възрастни пациенти, които са получавали донидалорсен 80 mg на всеки 4 седмици за период до 16 седмици. Нито един от тези пациенти няма установена мутация в гена за фактор XII, плазминоген или ангиопоетин-1 и само един е с положителна семейна анамнеза.

За 3-та пациенти с НАЕ-nC1-INH е имало общо 76 % намаление на честотата на пристъпи на НАЕ по време на периода на лечение. Намаляването на средната честота на пристъпи на НАЕ е 4,23 пристъпа/4 седмици по време на въвеждащия период до 1,52 пристъпа/4 седмици от изходното ниво до Седмица 16. Един пациент е без пристъп от Седмица 1 до края на лечението. Същевременно качеството на живот се подобрява.

Наблюдавано е намаление на потвърдената от изследователя месечна честота на пристъпи на ангиоедем и при тримата включени пациенти с НАЕ с нормални функционални и антигенни нива на C1-инхибитор след месечно приложение на 80 mg донидалорсен.

Имуногенност

Често се откриват антилекарствени антитела (ADA). ADA не повлияват максималните плазмени концентрации, но повишават най-ниските плазмени концентрации. Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA върху фармакодинамиката, ефикасността или безопасността, но наличните данни са ограничени, за да се направят окончателни заключения.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Dawnzera в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на наследствен ангиоедем за рутинно предотвратяване на повтарящи се пристъпи на наследствен ангиоедем. Вижте точка 4.2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на донидалорсен са оценени след многократно подкожно приложение на всеки 4 седмици при здрави участници и на всеки 4 седмици или на всеки 8 седмици при пациенти с НАЕ.

Експозицията на донидалорсен (площ под кривата плазмена концентрация-време [AUC]) се увеличава дозозависимо след подкожно приложение на дози, вариращи от 20 до 80 mg, при здрави доброволци, но е по-голяма от пропорционална на дозата в целия дозов диапазон.

Популационните изчисления (средна геометрична стойност) на максималната плазмена концентрация в стационарно състояние ($C_{max,ss}$), най-ниската плазмена концентрация ($C_{trough,ss}$) и

площта под кривата плазмена концентрация-време в интервала на дозиране ($AUC_{t,ss}$) са представени в Таблица 4. Не се наблюдава кумулиране на донидалорсен (C_{max} и AUC) в плазмата след многократно прилагане на всеки 4 седмици.

Таблица 4: Резюме на симулираните фармакокинетични параметри от популационен фармакокинетичен анализ след прилагане на донидалорсен 80 mg на всеки 4 седмици или 80 mg на всеки 8 седмици при пациенти с НАЕ в стационарно състояние

Фармакокинетични параметри (средно геометрично)	Донидалорсен	
	80 mg веднъж на 4 седмици	80 mg веднъж на 8 седмици
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	0,755	0,255
$AUC_{t,ss}$ (ng·h/mL)	5 240	5 210

$AUC_{t,ss}$ = площ под кривата плазмена концентрация-време в интервала на дозиране в стационарно състояние; $C_{max,ss}$ = максимална плазмена концентрация в стационарно състояние; $C_{trough,ss}$ = най-ниска плазмена концентрация в стационарно състояние

Абсорбция

След подкожно приложение донидалорсен се абсорбира с време до максимална плазмена концентрация приблизително 2,5 часа след прилагане на дозата, въз основа на популационни изчисления.

Разпределение

Очаква се донидалорсен да се разпределя предимно в черния дроб и бъбречната кора след подкожно приложение. Популационното изчисление на привидния обем на разпределение в централния (V_c/F) и периферния (V_p/F) компартимент е съответно 69,8 l и 1 840 l. Донидалорсен се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (> 98 % свързан) *in vitro*.

Биотрансформация

Донидалорсен се метаболизира чрез ендо- и екзонуклеази до къси олигонуклеотидни фрагменти с различни размери в черния дроб.

Елиминиране

Популационното изчисление на терминалния елиминационен полуживот на донидалорсен при типичен пациент с НАЕ е приблизително 1 месец.

Средната фракция на непроменен ASO, елиминиран в урината, е по-малко от 1 % от приложената доза при здрави участници в рамките на 24 часа. Метаболитите, свързани с линкерите, се освобождават минимално в кръвообращението и впоследствие бързо се екскретират с урината или фекалиите.

Специални популации

Популационните фармакокинетични и фармакодинамични анализи не показват клинично значими разлики във фармакокинетиката или фармакодинамиката на донидалорсен въз основа на възраст (12 до 74 години), пол, лека степен на бъбречно увреждане ($eGFR \geq 60$ до < 90 ml/min/1,73 m²) или лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $\leq 1 \times ULN$ и $AST > 1 \times ULN$ или общ билирубин > 1 до $1,5 \times ULN$ и всяка стойност на AST). По отношение на телесното тегло прогнозната стойност на AUC на донидалорсен за диапазон на телесното

тегло 30-40 kg е > 17 500 ng h/ml, за 40-50 kg > 10 000 ng h/ml и за 50-60 kg около 10 000 ng h/ml. Съответните стойности при пациенти с телесно тегло > 60 kg са < 7 500 ng h/ml. Донидалорсен не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане, терминален стадий на бъбречна болест или умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Канцерогенност

В 6-месечно проучване за канцерогенност при трансгенни (Tg.rasH2) мишки подкожното приложение на донидалорсен (5, 10, 20 или 60 mg/kg) или специфичен за гризачите сурогат (10 mg/kg) веднъж на всеки 2 седмици не води до увеличаване на злокачествените тумори, което показва липса на канцерогенен риск при хора.

Генотоксичност

Донидалорсен е отрицателен за генотоксичност при *in vitro* тестове (бактериален тест за обратни мутации, тест за хромозомни аберации в белодробни клетки на китайски хамстер) и *in vivo* (микронуклеарен тест в костен мозък на мишки).

Бременност, кърмене и фертилитет

Подкожното приложение на донидалорсен (0, 5, 10 или 20 mg/kg/седмица) или активен при гризачи инхибитор на РКК (5 mg/kg/седмица) на мишки през ден по време на бременността и ежеседмично по време на лактацията не води до нежелани ефекти върху пренаталното и постнаталното развитие.

В проучване за пренаталното и постнаталното развитие при мишки концентрациите на донидалорсен в млякото на мишки в период на лактация се увеличават дозозависимо при дози ≥ 10 mg/kg/седмица, но тези концентрации на донидалорсен в млякото са > 3 000 пъти по-ниски от наблюдаваните тъканни концентрации. Въпреки установяването на донидалорсен в млякото на мишки, не се очакваше системна експозиция при малките поради липсата на перорална абсорбция на донидалорсен.

В проучвания при животни прилагането на донидалорсен или фармакологично активен специфичен за гризачи сурогат в комбинирано проучване за токсичност по отношение на фертилитета и ембриофеталното развитие при мишки не води до ефекти върху фертилитета при мъжките и женските или ембриофеталното развитие.

Подкожното приложение на донидалорсен (0, 1, 4 или 10 mg/kg/седмица) или инхибитор на прекаликреин (РКК), активен при гризачи, (4 mg/kg/седмица) на мъжки и женски мишки седмично, преди и по време на чифтосване, и продължаването му през ден при женските по време на органогенезата, не води до неблагоприятни ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидроген фосфат (Е 339)

Динатриев хидроген фосфат (Е 339)
Натриев хлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (Е 507) (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (Е 524) (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Dawnzera може да се съхранява в оригиналната картонена опаковка при стайна температура (до 30 °C) за еднократен период до 6 седмици, но не и след срока на годност.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,8 mL стерилен разтвор в спринцовка за еднократна употреба от стъкло тип I с игла от неръждаема стомана, твърд предпазител на иглата и глава на бутало от силиконизиран хлоробутилов еластомер. Напълненият първичен контейнер и писалката се сглобяват в предварително напълнена писалка, която е етикетирана и опакована в непрозрачна картонена кутия с преграда за закрепване на предварително напълнената писалка и за предпазване от светлина.

Опаковка по една предварително напълнена писалка

Опаковка по три предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди започване на лечението пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат обучени за правилната подготовка и приложение на Dawnzera (вж. Указанията за употреба).

- Еднодозовата предварително напълнената писалка трябва да се извади от хладилника 30 минути преди инжектирането, за да достигне стайна температура. Не трябва да се използват други методи за затопляне.
- Предварително напълнената писалка трябва да се провери визуално преди употреба. Разтворът трябва да изглежда бистър и безцветен до жълт. Разтворът не трябва да се инжектира, ако изглежда замразен. Предварително напълнената писалка не трябва да се използва, ако се наблюдава мътност, видими частици или промяна в цвета преди приложение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО НА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕТО НА ПАРТИДАТА**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dawnzera 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
донидалорсен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 mg донидалорсен (като донидалорсен натрий) в 0,8 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

натриев дихидроген фосфат (E 339), динатриев хидроген фосфат (E 339), натриев хлорид, вода за инжекции, солна киселина (E 507), натриев хидроксид (E 524). Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

3 предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно приложение

Отворете тук.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) за еднократен период до 6 седмици.

Дата на изхвърляне: _____

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Netherlands (Нидерландия)

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/2001/001 (опаковка с една писалка)

EU/1/25/2001/002 (опаковка с три писалки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. ОБЩА КЛАСИФИКАЦИЯ ЗА ДОСТАВКА**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Доунзера

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Dawnzera 80 mg инжекция
донидалорсен
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Dawnzera 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка донидалорсен (donidalorsen)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dawnzera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dawnzera
3. Как да използвате Dawnzera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dawnzera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dawnzera и за какво се използва

Dawnzera е вид лекарство, наречено антисенс олигонуклеотиден инхибитор, което съдържа активното вещество донидалорсен. Използва се при пациенти на 12 и повече години с наследствен ангиоедем (НАЕ) за предотвратяване на пристъпи на ангиоедем.

НАЕ е наследствено заболяване, при което в кръвта няма достатъчно протеин, наречен „С1 инхибитор“, или при което С1 инхибиторът не действа правилно. Това води до твърде много плазмен каликреин, което от своя страна води до образуване на по-високи нива в кръвта на вещество, наречено брадикинин. Високите нива на брадикинин причиняват разширяване на кръвоносните съдове и изтичане на течност в околната тъкан, което води до пристъпите на подуване, наблюдавани при НАЕ. Симптомите могат да включват болки в корема и подуване на ръцете и краката, лицето, клепачите, устните или езика, гласните струни (ларинкса), което може да затрудни дишането, гениталиите, стомаха и червата.

Активното вещество в Dawnzera, донидалорсен, блокира активността на плазмения каликреин, което помага за намаляване на количеството брадикинин в кръвообращението и предотвратява симптомите на НАЕ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Dawnzera

Не използвайте Dawnzera

ако сте алергични към донидалорсен или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Dawnzera. Dawnzera може да причини сериозни алергични реакции (вж. точка 4). Ако имате тежка алергична реакция към Dawnzera, **незабавно** потърсете спешна медицинска помощ.

Симптомите могат да включват:

- обрив
- затруднено дишане
- стягане в гърдите
- хрипове
- подуване около устата
- учестен пулс

Dawnzera не е предназначен за употреба по време на остър пристъп на НАЕ. Ако получите остър пристъп на НАЕ, трябва да използвате редовното си спасително лекарство, за да го лекувате.

Деца и юноши

Dawnzera не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години. Лекарството не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Dawnzera

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не е известно Dawnzera да повлиява други лекарства или да се повлиява от други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Има ограничена информация за безопасността на Dawnzera по време на бременност и кърмене. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на донидалорсен по време на бременност.

Това лекарство може да премине в кърмата и не е известно дали това лекарство може да засегне Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали да спрете лечението с това лекарство, докато кърмите, или да спрете кърменето.

Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете и ползите от употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство няма или има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Dawnzera съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на предварително напълнена писалка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Dawnzera

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Dawnzera е разтвор, предоставен в предварително напълнена писалка за инжектиране, за еднократна употреба.

Какво количество Dawnzera да използвате

Препоръчителната доза е една предварително напълнена писалка веднъж месечно. Ако не сте имали пристъп за дълъг период от време, Вашият лекар може да промени дозата на една писалка на всеки 2 месеца.

Как да инжектирате Dawnzera

Вашето лечение ще бъде започнато и провеждано под наблюдението на лекар с опит в грижите за пациенти с НАЕ. Вие или болногледач може да инжектирате това лекарство след подходящо обучение. Лекар, фармацевт или медицинска сестра трябва да Ви покажат как правилно да подготвите и да инжектирате Dawnzera, преди да го използвате за първи път. Не инжектирайте себе си или някой друг, докато не бъдете обучени да инжектирате лекарството.

Ако инжектирате Dawnzera самостоятелно или ако Вашият болногледач го инжектира, Вие или Вашият болногледач трябва внимателно да прочетете и да следвате подробните указания в „Указания за употреба“.

- Dawnzera трябва да се инжектира под кожата (подкожна инжекция).
- **Не** инжектирайте
 - в рамките на 5 cm от пъпа.
 - в кожа, която е болезнена, насинена, зачервена, твърда, инфектирана или с променен цвят.
 - в белези или увредена кожа.
- Въведете иглата в мастната тъкан в корема, предната част на бедрото или задната страна на горната част на мишницата.
- Инжекции в задната страна на горната част на мишницата трябва да се правят само от болногледачи.
- Инжектирайте лекарството на различно място всеки път.
- Използвайте всяка предварително напълнена писалка на Dawnzera само веднъж.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Dawnzera

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте използвали твърде голямо количество Dawnzera.

Ако сте пропуснали да използвате Dawnzera

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Приложете пропуснатата доза веднага щом се сетите. След това възобновете приложението с предписаната честота на прилагане (веднъж месечно или веднъж на всеки 2 месеца) от датата на последната приложена доза.

Ако сте спрели употребата на Dawnzera

Важно е да продължавате да инжектирате Dawnzera съгласно указанията от Вашия лекар дори ако се чувствате по-добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Това лекарство може да причини тежка алергична реакция (с честота „чести“: може да засегнат до 1 на 10 души). Ако получите тежка алергична реакция, **трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра**. Симптомите включват:

- обрив
- затруднено дишане
- стягане в гърдите
- хрипове
- подуване около устата
- учестен пулс

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Реакции на мястото на инжектиране. Симптомите могат да включват зачервяване, промяна в цвета на кожата, болка, сърбеж, втвърдяване, хематом (кървене под кожата на мястото на инжектиране), посиняване, лющене на кожата, алергична реакция или подуване.
- Кръвни изследвания, които показват промени в черния дроб.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dawnzera

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, посочен върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте предварително напълнената писалка във картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената писалка може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) за еднократен период до 6 седмици, но не и след срока на годност.

Ако съхранявате Dawnzera на стайна температура, запишете датата на изхвърляне върху оригиналната картонена опаковка. Датата на изхвърляне е най-много 6 седмици, след като извадите лекарството от хладилника, и трябва да се отбележи на мястото, посочено на оригиналната картонена опаковка за съхранение при стайна температура до 30 °C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите следното:

- прозрачната капачка липсва или не е прикрепена.
- датата на срока на годност (EXP) или датата на изхвърляне е преминала.
- лекарството изглежда замръзнало, мътно, с променен цвят или има частици.
- предварително напълнената писалка изглежда повредена.

Не изхвърляйте лекарствата в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dawnzera

- Активното вещество е донидалорсен. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 mg донидалорсен (като донидалорсен натрий) в 0,8 ml разтвор.
- Другите съставки са натриев дихидроген фосфат (E 339), динатриев хидроген фосфат (E 339), натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина (E 507) (за корекция на pH), натриев хидроксид (E 524) (за корекция на pH) – вижте точка 2 „Dawnzera съдържа натрий“.

Как изглежда Dawnzera и какво съдържа опаковката

Dawnzera е бистър, безцветен до жълт инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Dawnzera се предлага като:

- единична опаковка, съдържаща една предварително напълнена писалка в картонена опаковка
- единична опаковка, съдържаща три предварително напълнени писалки в картонена опаковка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Netherlands (Нидерландия)

Производител

Tjoapack Netherlands B.V
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Netherlands (Нидерландия)

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Τηλ: +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.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

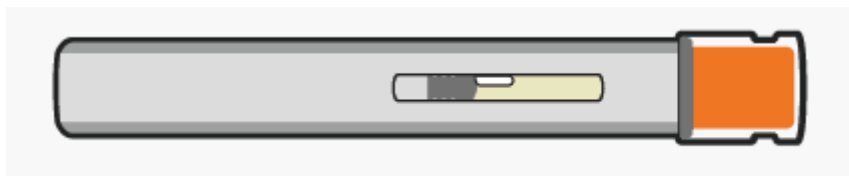
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Dawnzera 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Тези указания за употреба съдържат информация за това как да инжектирате **Dawnzera** с помощта на предварително напълнената писалка.

Прочетете тези „Указания за употреба“, преди да започнете да използвате Вашата предварително напълнена писалка Dawnzera, всеки път, когато получите нова писалка. Може да има нова информация. Тази информация не замества разговора с Вашия доставчик на здравни грижи за Вашето заболяване или лечение. Вашият доставчик на здравни грижи трябва да покаже на Вас или на Вашия болногледач как да използвате предварително напълнената писалка **Dawnzera** по правилния начин. Ако Вие или Вашият болногледач имате някакви въпроси, говорете с Вашия доставчик на здравни грижи.



Важна информация:

- **Dawnzera** се инжектира само под кожата (подкожно приложение).
- Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1 еднократна доза и може да се използва само 1 път.
- **Не** сваляйте прозрачната капачка, докато не сте готови да инжектирате **Dawnzera** (вж. стъпка 5).
- **Не** споделяйте предварително напълнената писалка с никого.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако изглежда повредена.

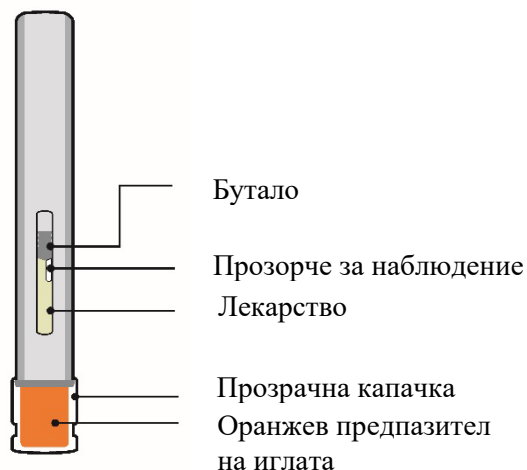
Информация за съхранение:

- Съхранявайте предварително напълнената писалка в хладилника между 2 °C - 8 °C в оригиналната картонена опаковка.
- Ако е необходимо, предварително напълнената писалка може да се съхранява при стайна температура до 30 °C в оригиналната картонена опаковка за период до 6 седмици.
- Ако съхранявате **Dawnzera** на стайна температура, запишете датата на изхвърляне върху оригиналната картонена опаковка. Датата на изхвърляне е най-много 6 седмици, след като извадите лекарството от хладилника, и трябва да се отбележи на мястото, посочено на оригиналната картонена опаковка за съхранение при стайна температура до 30 °C.
- Ако не използвате предварително напълнената писалка, съхранявана на стайна температура в рамките на 6 седмици, изхвърлете я.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, докато е готова за употреба.
- **Не** съхранявайте предварително напълнената писалка с свалена прозрачна капачка.

Дръжте Dawnzera на място, недостъпно деца.

Общ преглед на Dawnzera

Еднодозова предварително напълнена писалка



Други консумативи (не са включени)



Подготовка за инжектиране на Dawnzera

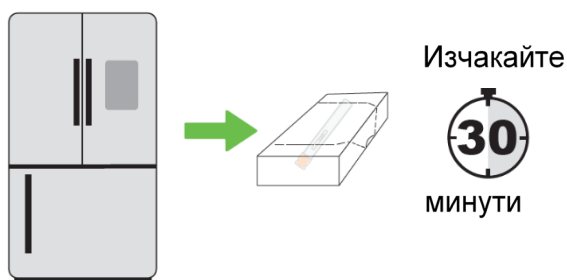
Стъпка 1 Извадете от хладилника

а) Извадете предварително напълнената писалка от хладилника.

б) Дръжте предварително напълнената писалка в оригиналната картонена опаковка и я оставете да достигне стайна температура за 30 минути преди инжектиране.

в) Когато една предварително напълнена писалка от опаковка с 3 писалки бъде извадена от хладилника, **върнете останалите предварително напълнени писалки в хладилника** за бъдеща употреба, докато е необходимо.

Не се опитвайте да ускорите процеса на затопляне, като използвате други



източници на топлина, като микровълнова печка или гореща вода.

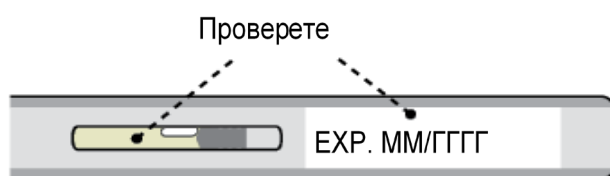
Стъпка 2 Проверете лекарството

а) Проверете срока на годност (EXP) на писалката, а също и датата на изхвърляне на оригиналната картонена опаковка, ако лекарството се съхранява при стайна температура до 30 °C.

б) Проверете лекарството през прозорчето за наблюдение. Лекарството **Dawnzera** трябва да бъде бистро и безцветно до жълто. Не трябва да съдържа частици. Нормално е да видите въздушни мехурчета в разтвора.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако:

- прозрачната капачка липсва или не е прикрепена.
- датата на срока на годност (EXP) или датата на изхвърляне е преминала.
- лекарството изглежда замръзнало, мътно, с променен цвят или има частици.
- предварително напълнената писалка изглежда повредена.



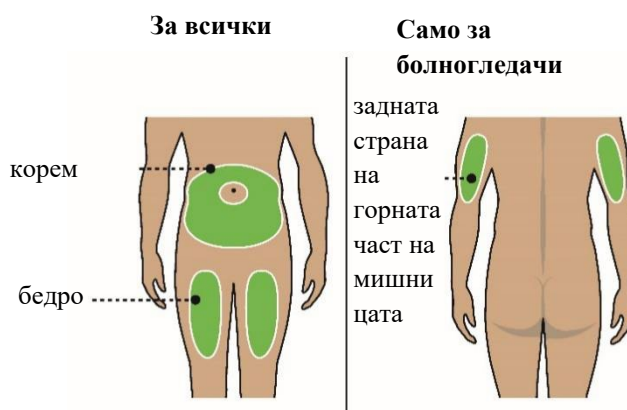
Стъпка 3 Изберете мястото на инжектиране

а) Изберете място на инжектиране на корема или предната част на бедрото.

б) Само болногледачите могат да избират задната страна на горната част на мишницата.

Не инжектирайте

- в рамките на 5 cm от пъпа.
- в кожа, която е болезнена, насинена, зачервена, твърда, инфектирана или с променен цвят.
- в белези или увредена кожа.
- на мястото на предишното инжектиране

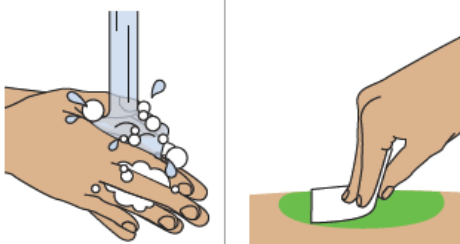


**Стъпка 4 Измийте ръцете си и
почистете мястото на инжектиране**

а) Измийте ръцете си със сапун и вода.

б) Почистете мястото на инжектиране с кърпичка със спирт с кръгови движения. Оставете кожата да изсъхне.

Не докосвайте почистената кожа преди инжектиране.



Инжектиране на Dawnzera

Стъпка 5 Свалете и изхвърлете прозрачната капачка

а) Дръжте предварително напълнената писалка по средата с прозрачната капачка, обърната настрани от Вас.

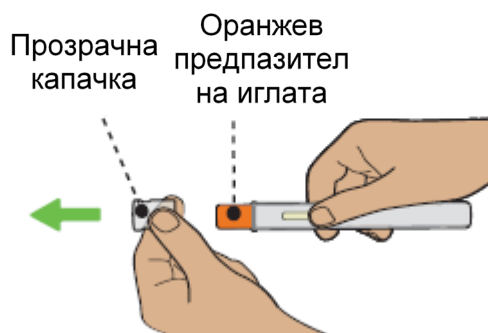
б) Свалете прозрачната капачка, като я издърпате направо. **Не** я извивайте. Иглата е вътре в оранжевия предпазител на иглата.

в) Изхвърлете прозрачната капачка в контейнера за отпадъци или остри предмети.

Не сваляйте прозрачната капачка преди инжектирането.

Не поставяйте отново капачката на предварително напълнената писалка.

Не натискайте оранжевия предпазител на иглата с ръка или с пръст.

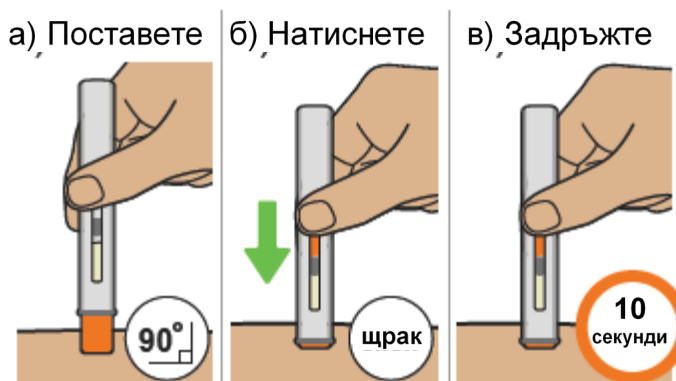


Стъпка 6 Започване на инжектирането

а) Дръжте предварително напълнената писалка в 1 ръка. Поставете оранжевия предпазител на иглата под ъгъл от 90 градуса спрямо кожата си. Уверете се, че виждате прозорчето за наблюдение.

б) Натиснете силно и задръжте предварително напълнената писалка право върху кожата. Ще чуете щракване при започване на инжекцията.

Може да чуете второ щракване. Това е нормално. Процедурата не е завършена.



в) Задръжете предварително напълнената писалка върху кожата за 10 секунди, за да се уверите, че е приложена пълната доза.

Не движете, **не** въртете и **не** променяйте ъгъла на предварително напълнената писалка по време на инжектирането.

Стъпка 7 Завършване на инжектирането

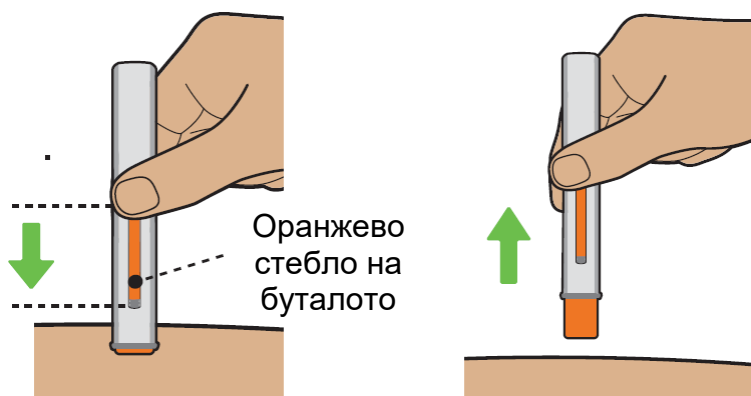
а) Проверете дали оранжевото бутало се е преместило надолу, за да запълни цялото прозорче за наблюдение. Ако оранжевото бутало не запълни прозорчето за наблюдение, може да не сте получили пълната доза. Ако това се случи или ако имате други притеснения, свържете се с Вашия доставчик на здравни грижи.

б) Отстранете предварително напълнената писалка, като я повдигнете право нагоре. След отстраняване от кожата оранжевият предпазител на иглата се заключва на място и покрива иглата.

в) Може да има малко количество кръв или течност, където сте инжектирали. Това е нормално.

Ако е необходимо, притиснете с памучен тампон или марля върху областта и сложете малка лепенка.

Не използвайте повторно предварително напълнената писалка.



Изхвърляне на Dawnzera

Стъпка 8 Изхвърлете предварително напълнената писалка

а) Поставете използваната предварително напълнена писалка в контейнер за остри предмети веднага след употреба.



Не изхвърляйте предварително напълнената писалка в битовите отпадъци.

Не рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не използвайте повторно предварително напълнената писалка или прозрачната капачка.

Ако нямате контейнер за остри предмети, можете да използвате домашен контейнер, който е:

- направени от здрава пластмаса,
- може да се затваря с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, за да не могат да изпаднат остри предмети,
- изправен и стабилен по време на употреба,
- устойчив на теч и
- правилно етикетирани с предупреждение за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните указания за правилния начин за изхвърляне на контейнера за изхвърляне на остри предмети.

Може да има местни закони за това как трябва да изхвърляте използваните предварително напълнени писалки.

Не изхвърляйте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети в битовите отпадъци, освен ако местните указания не позволяват това. **Не** рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети.