

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dawnzera 80 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje 80 mg donidalorsenu (ve formě sodné soli donidalorsenu) v 0,8 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až nažloutlý roztok s pH přibližně 7,4 a osmolalitou přibližně 290 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dawnzera je indikován k rutinní prevenci opakovaných záchvatů hereditárního angioedému (HAE) u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s diagnózou a léčbou pacientů s HAE.

Dávkování

Doporučená úvodní dávka u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších je 80 mg donidalorsenu podaného subkutánní injekcí jednou měsíčně.

Lze zvážit interval dávkování 80 mg jednou za 2 měsíce, pokud je pacientův stav dobře kontrolován (např. je bez záchvatů) po dobu nejméně 3 měsíců během používání přípravku Dawnzera.

Na základě klinických údajů je pozorováno postupné snižování četnosti záchvatů již v 1. týdnu po úvodní dávce donidalorsenu s očekávaným maximálním účinkem po 1 měsíci.

Je třeba zvážit ukončení léčby u pacientů s HAE s normální hladinou C1-INH HAE (nC1-INH), u nichž po 4 měsících léčby nedošlo k dostatečnému snížení záchvatů (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Dawnzera není určen k léčbě akutních záchvatů HAE (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba pacienta nebo pečovatele poučit, aby dávku podali co nejdříve. Poté je třeba v podávání pokračovat v předepsaném intervalu (jednou měsíčně nebo jednou za 2 měsíce) od data poslední podané dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není třeba upravovat dávkování donidalorsenu (viz bod 5.2).

Přípravek Dawnzera nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. Donidalorsen se má u těchto pacientů používat pouze v případě, že očekávaný klinický přínos převáží nad rizikem.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování donidalorsenu.

Přípravek Dawnzera nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin. Donidalorsen se má u těchto pacientů používat pouze v případě, že očekávaný klinický přínos převáží nad rizikem.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost donidalorsenu u dětí mladších 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Viz body 4.8 a 5.1.

Přechod z jiných léčivých přípravků k profylaxi HAE

U pacientů, kteří přecházejí z profylaktické léčby HAE berotralstatem, inhibítorem C1 esterázy nebo lanadelumabem na přípravek Dawnzera, se doporučuje následující léčebné schéma (tabulka 1) (viz bod 5.1).

Tabulka 1: Léčebné schéma pro pacienty přecházející z jiné profylaktické léčby na přípravek Dawnzera.

Jiná profylaktická léčba	Doporučené léčebné schéma při přechodu na přípravek Dawnzera
Berotralstat	Pokračujte v užívání současné dávky berotralstatu po dobu 14 dnů po zahájení léčby přípravkem Dawnzera.
Inhibitor C1 esterázy	Pokračujte v užívání současné dávky inhibitoru C1 esterázy po dobu 14 dnů po zahájení léčby přípravkem Dawnzera.
Lanadelumab	Poslední dávku lanadelumabu podejte 14 dní před zahájením léčby přípravkem Dawnzera.

Způsob podání

Přípravek Dawnzera je určen pouze k subkutánnímu podání.

Přípravek Dawnzera se podává formou subkutánní injekce do břicha, horní části stehna nebo, pouze v případě podání pečovatelem, do zadní části nadloktí. Doporučuje se střídání místa injekce.

Přípravek Dawnzera se nesmí injekčně aplikovat do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá, ztvrdlá, infikovaná nebo má změněnou barvu.

Po řádném zaškolení ve správné technice subkutánní injekce může pacient nebo pečovatel aplikovat přípravek Dawnzera, pokud lékař usoudí, že je to vhodné. Úplné pokyny k podávání pomocí předplněného pera jsou uvedeny v příbalové informaci a v návodu k použití.

Další pokyny k přípravě a zvláštní opatření pro zacházení viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita včetně anafylaxe

Byly pozorovány hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.8). V případě závažné hypersenzitivní reakce musí být podávání donidalorsenu okamžitě ukončeno a musí být zahájena vhodná léčba.

Pacienti musí být poučeni o známkách a příznacích hypersenzitivních reakcí a instruováni, aby v případě výskytu závažných hypersenzitivních reakcí okamžitě vyhledali lékařskou pomoc a přerušili používání donidalorsenu.

Obecná upozornění

Přípravek Dawnzera není určen k léčbě akutních záchvatů HAE. V případě průlomového záchvatu HAE má být zahájena individualizovaná léčba schváleným záchranným léčivým přípravkem.

K dispozici jsou omezené údaje o použití donidalorsenu u pacientů s HAE-nC1INH (viz bod 5.1). U pacientů s HAE nC1-INH s mutacemi, které nejsou spojeny s dráhou kalikrein-kininového systému (KKS), se neočekává odpověď na léčbu přípravkem Dawnzera.

Doporučuje se provést genetické testování, je-li k dispozici, v souladu se současnými doporučenými postupy pro HAE a ukončit léčbu, pokud není pozorována klinická odpověď (viz body 4.2 a 5.1).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí s donidalorsenem. Studie *in vitro* ukazují, že donidalorsen není substrátem ani inhibitorem transportérů, neinteraguje s léčivými látkami silně se vážícími na plazmatické bílkoviny a není substrátem ani inhibitorem/induktorem enzymů cytochromu P450 (CYP). Neočekává se, že by donidalorsen způsoboval lékové interakce zprostředkované lékovými transportéry, vazbou na plazmatické bílkoviny nebo enzymy CYP, ani že by jimi byl ovlivněn.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání donidalorsenu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání donidalorsenu v těhotenství je třeba se z preventivních důvodů vyhnout.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování donidalorsenu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání donidalorsenu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu tohoto léčivého přípravku na fertilitu u člověka.

Donidalorsen neměl žádný vliv na fertilitu a toxicitu v časném embryonálním vývoji u myších modelů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Dawnzera nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky u pacientů léčených dávkou 80 mg donidalorsenu každé 4 týdny byly reakce v místě injekce (24,4 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s donidalorsenem získané z klinických hodnocení jsou uvedeny v tabulce níže.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky donidalorsenu

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (včetně anafylaxe)	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce ^a	Velmi časté
Vyšetření	Zvýšení jaterních enzymů ^b	Velmi časté

^a Reakce v místě injekce zahrnují také: erytém, změnu barvy, bolest, pruritus, induraci, hematom, podlitiny, exfoliaci, hypersenzitivitu a otok.

^b převážně mírné zvýšení, a to většinou u alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita včetně anafylaxe

V klinických hodnoceních byla u jednoho pacienta hlášena závažná hypersenzitivní reakce anafylaxe. Příznaky zahrnovaly generalizovanou vyrážku, dušnost, bolest na hrudi a periorální otok (viz body 4.3 a 4.4).

Reakce v místě injekce

Během dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických hodnocení byly pozorovány reakce v místě injekce. Všechny reakce v místě injekce byly nezávažné, mírné až středně závažné a obecně v průběhu času vymizely. U některých pacientů přetrvávaly reakce v místě injekce, jako je erytém v místě injekce, pruritus v místě injekce a změna barvy v místě injekce, po dobu 2 nebo více dnů. U jednoho pacienta, který dostával v souladu s protokolem vyšší než schválené dávky, vedla změna barvy v místě injekce k trvalému ukončení léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost donidalorsenu byla hodnocena v dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení u podskupiny 7 dospívajících pacientů ve věku 12 až 17 let. Bezpečnostní profil u těchto dospívajících pacientů byl podobný profilu pozorovanému u dospělých pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to nepřetržité sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [příloze V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné informace pro identifikaci potenciálních známek a příznaků předávkování. Pokud se objeví příznaky, doporučuje se symptomatická léčba. Nemá k dispozici žádné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná hematologika, léčiva k terapii hereditárního angioedému, ATC kód: B06AC09.

Mechanismus účinku

Donidalorsen je 2'-O-methoxyethyl-modifikovaný antisense oligonukleotid (ASO) konjugovaný na triantenární N-acetylgalaktosaminovou (GalNAc₃) část, který způsobuje ribonukleázou H1 (RNáza H1) zprostředkovanou degradaci mRNA prekalikreinu (PKK) prostřednictvím selektivní vazby na mRNA PKK, což vede ke snížené produkci proteinu PKK. PKK je proenzym plazmatického kalikreinu, který vede k uvolnění bradykininu, silného vazodilatátoru způsobujícího zánět a otok při HAE.

Farmakodynamické účinky

V klinickém hodnocení 1, 24týdenním, multicentrickém, randomizovaném, dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení u dospělých a pediatrických pacientů (≥ 12 let) s HAE

1. typu nebo HAE 2. typu (viz níže Klinická účinnost a bezpečnost), byl pozorován pokles plazmatických koncentrací PKK. Průměrná procentuální změna nejnižších plazmatických koncentrací PKK od výchozího stavu do 24. týdne ukázala snížení o 73 % a 47 % po léčbě donidalorsenem v dávce 80 mg každé 4 týdny, resp. každých 8 týdnů, ve srovnání s 2% snížením ve skupině s placebem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Dawnzera v prevenci záchvatů angioedému u pacientů byla zkoumána v klinickém hodnocení 1.

Klinické hodnocení 1 – „OASIS-HAE“

Do klinického hodnocení 1 bylo zařazeno 90 (48 žen a 42 mužů) dospělých a pediatrických pacientů (≥ 12 let) s nejméně 2 záchvaty potvrzenými zkoušejícím během 8týdenního vstupního období, kteří dostali alespoň 1 dávku hodnoceného léčivého přípravku (HLP). Pediatrickou populaci tvořilo 7 dospívajících ve věku 12 let a starších; do klinického hodnocení byli dále zařazeni 2 starší pacienti (≥ 65 let). 3 pacienti měli na začátku sledování tělesnou hmotnost < 50 kg, z toho 2 byli dospívající (viz též bod 5.2). Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do jedné ze dvou skupin, kde dostávali hodnocenou léčbu buď jednou za 4 týdny (skupina každé 4 týdny), nebo jednou za 8 týdnů (skupina každých 8 týdnů). V každé skupině byli pacienti randomizováni v poměru 3:1 k podání přípravku Dawnzera v dávce 80 mg nebo odpovídajícího objemu placeba. Pro účely analýzy byly obě skupiny léčené placebem spojeny. Pacienti museli před vstupem do klinického hodnocení vysadit jiné léčivé přípravky k profylaxi HAE; všichni pacienti však mohli používat záchrannou medikaci k léčbě jakýchkoli průlomových záchvatů HAE.

Celkově 93 % pacientů mělo HAE 1. typu a 7 % mělo HAE 2. typu. Anamnéza záchvatů laryngeálního angioedému byla hlášena u 52 % pacientů a 18 % pacientů podstupovalo před zařazením do hodnocení profylaktickou léčbu. Průměrná četnost záchvatů HAE během prospektivního vstupního období (výchozí četnost záchvatů) byla 3,33 (SD 2,086) záchvatů/4 týdny a četnost záchvatů > 2 záchvaty/4 týdny byla pozorována celkem u 69 % pacientů.

Donidalorsen podávaný každé 4 nebo 8 týdnů vedl ke statisticky významnému snížení četnosti záchvatů HAE (počet záchvatů HAE potvrzených zkoušejícím za 4 týdny) ve srovnání s placebem. U léčebných skupin s přípravkem Dawnzera byla pozorována trvalá odpověď na donidalorsen s průměrným poklesem četnosti záchvatů HAE oproti výchozímu stavu v průběhu celého léčebného období.

Tabulka 3: Výsledky primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (úplný soubor pro analýzu)

Statistiky cílových parametrů	Placebo (n = 22)	Dawnzera 80 mg každé 4 týdny (n = 45)	Dawnzera 80 mg každých 8 týdnů (n = 23)
Četnost záchvatů HAE za 4 týdny od výchozího stavu do 24. týdne*			
Průměr (LS) (95 % IS) četnosti záchvatů	2,26 (1,66, 3,09)	0,44 (0,27, 0,73)	1,02 (0,65, 1,59)
% snížení (95 % IS) oproti placebu		-81 (-89, -65)	-55 (-74, -22)
p-hodnota (Waldův chí- kvadrát test)		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
Četnost záchvatů HAE za 4 týdny od 4. do 24. týdne			
Průměr (LS) (95 % IS) četnosti záchvatů od druhé dávky (4. týden)	2,25 (1,59, 3,18)	0,30 (0,15, 0,58)	0,90 (0,53, 1,52)

Statistiky cílových parametrů	Placebo (n = 22)	Dawnzera 80 mg každé 4 týdny (n = 45)	Dawnzera 80 mg každých 8 týdnů (n = 23)
% snížení (95 % IS) oproti placebo od druhé dávky (4. týden)		-87 (-94, -72)	-60 (-79, -25)
p-hodnota (Waldův chí-kvadrát test)		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Četnost středně závažných nebo závažných[†] záchvatů HAE za 4 týdny od 4. do 24. týdne			
Průměr (LS) (95 % IS) četnosti středně závažných nebo závažných záchvatů od druhé dávky (4. týden)	1,15 (0,72, 1,83)	0,12 (0,04, 0,35)	0,68 (0,37, 1,23)
% snížení (95 % IS) oproti placebo od druhé dávky (4. týden)		-89 (-97, -66)	-41 (-72, 26)
p-hodnota (Waldův chí-kvadrát test)		< 0,001 [‡]	NS
Četnost záchvatů HAE vyžadujících akutní léčbu za 4 týdny od 4. do 24. týdne			
Průměr (LS) (95 % IS) četnosti záchvatů HAE vyžadujících akutní léčbu od druhé dávky (4. týden)	1,80 (1,23, 2,62)	0,15 (0,06, 0,39)	0,59 (0,31, 1,15)
% snížení (95 % IS) oproti placebo od druhé dávky (4. týden)		-92 (-97, -77)	-67 (-85, -29)
p-hodnota (Waldův chí-kvadrát test)		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

IS = interval spolehlivosti; HAE = hereditární angioedém; LS = metoda nejmenších čtverců; n = počet pacientů v dané léčebné skupině; NS = statisticky nevýznamné.

* Primární cílový parametr účinnosti = porovnání časově normalizovaného počtu záchvatů HAE potvrzených zkoušejícím za 4 týdny od výchozího stavu do 24. týdne mezi skupinou léčenou přípravkem Dawnzera 80 mg každé 4 týdny a skupinou léčenou placebem.

† Středně závažné: mírné až střední omezení aktivity, nutná určitá pomoc; závažné: výrazné omezení aktivity, nutná pomoc.

‡ Statisticky významné.

U 4 dospívajících pacientů (ve věku 12 až 17 let) ve skupině každé 4 týdny byl pozorován 97,1% pokles (95 % IS: -106,26 %; -88,01 %) od výchozího stavu (vstupní období) v časově normalizované četnosti záchvatů HAE (za 4 týdny) od 0. do 24. týdne.

Další předem definované sekundární cílové parametry klinického hodnocení zahrnovaly podíl pacientů odpovídajících na HLP a procento pacientů, kteří měli dobře kontrolovanou aktivitu angioedému. Podíl pacientů se snížením četnosti záchvatů HAE o $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ a 100% (zcela bez záchvatů) od výchozího stavu v období od 4. do 24. týdne v léčebné skupině s přípravkem Dawnzera byl 93 %, 82 %, 62 % a 53 % ve skupině s dávkou 80 mg každé 4 týdny a 83 %, 65 %, 48 % a 35 % ve skupině s dávkou 80 mg každých 8 týdnů, v uvedeném pořadí, ve srovnání s 27 %, 18 %, 9 % a 9 % ve skupině s placebem.

Počet pacientů, kteří měli ve 24. týdně dobře kontrolované onemocnění na základě skóre testu kontroly angioedému (AECT) ≥ 10 , byl v léčebné skupině s přípravkem Dawnzera 41 (91 %) ve skupině s 80 mg každé 4 týdny a 17 (74 %) ve skupině s 80 mg každých 8 týdnů, ve srovnání s 9 (41 %) ve skupině s placebem.

Kvalita života související se zdravím

U léčebných skupin s přípravkem Dawnzera bylo pozorováno zlepšení ve srovnání s placebem v celkovém skóre dotazníku kvality života při angioedému (AE-QoL). Snížení o 6 bodů je považováno za klinicky významné zlepšení. V celkovém skóre AE-QoL byla ve 24. týdnu průměrná změna (LS) od výchozího stavu v léčebné skupině s přípravkem Dawnzera -24,8 ve skupině s 80 mg každé 4 týdny ($p < 0,001$) a -19,9 ve skupině s 80 mg každých 8 týdnů, ve srovnání s -6,2 ve skupině s placebem.

Klinické hodnocení 2 – „OASISplus“

Celkem 147 dospělých a pediatrických pacientů (≥ 12 let) s HAE 1. nebo 2. typu dostalo alespoň 1 dávku přípravku Dawnzera v otevřeném prodloužení klinického hodnocení (klinické hodnocení 2) trvajícím až 3 roky. Z nich 83 pacientů bylo dříve léčeno přípravkem Dawnzera nebo placebem v klinickém hodnocení 1 a byli zařazeni do navazující skupiny. Pacienti, kteří nepřešli z předchozího hodnocení ($n = 64$), měli během vstupního období pokračovat v užívání své předchozí profylaktické léčby HAE (berotralstat, inhibitory C1 esterázy nebo lanadelumab) podle příslušných doporučených léčebných schémat na základě poločasů jednotlivých léčivých přípravků (viz bod 4.2).

Skupina pacientů převedených z otevřeného prodloužení (pacienti z klinického hodnocení 1, $n = 83$)

Po 52 týdnech léčby přípravkem Dawnzera pacienti vykazovali trvalé, průměrně 93% snížení míry ataky HAE ve srovnání s výchozím stavem (0,22 vs. 3,42 ataky / 4 týdny), přičemž míra dobře kontrolovaného onemocnění dle AECT se zvýšila z 20,3 % na 91,3 % ve skupině Q4W a z 41,7 % na 100,0 % ve skupině Q8W a současně došlo k zlepšení skóre AE-QoL ve 24. týdnu.

Skupina bez převedení (pacienti dříve léčeni jinými dlouhodobými léčivými přípravky k profylaxi HAE, $n = 64$)

Během přechodu z lanadelumabu, berotralstatu nebo inhibitoru C1-esterázy na přípravek Dawnzera nebylo pozorováno žádné zvýšení míry ataky HAE, přičemž u průměrné míry došlo v 52. týdnu ke snížení o 66,1 % (95% IS -79,69; -52,55), celková míra kontroly onemocnění dle AECT se do 16. týdne zlepšila z 66,7 % na 93,0 % a skóre AE-QoL vykazovala významné snížení ve všech skupinách.

Klinické hodnocení 3 – klinické hodnocení fáze 2 zahrnující pacienty s HAE-nC1INH

Klinické hodnocení 3 fáze 2 mělo otevřené rameno pro pacienty s HAE-nC1INH. Zahrnovalo 3 dospělé pacienty, kteří dostávali donidalorsen v dávce 80 mg každé 4 týdny po dobu až 16 týdnů. U žádného z těchto pacientů nebyla prokázána mutace faktoru XII, plazminogenu nebo angiopoetinu-1 a pouze jeden z nich měl pozitivní rodinnou anamnézu.

U 3 pacientů s HAE-nC1-INH došlo během léčebného období k celkovému 76 % snížení četnosti záchvatů HAE. Průměrná četnost záchvatů HAE se snížila ze 4,23 záchvatů/4 týdny během vstupního období na 1,52 záchvatů / 4 týdny v období od výchozího stavu do 16. týdne. Jeden pacient byl bez záchvatů od 1. týdne do konce léčby. Současně se zlepšila kvalita života.

U všech tří zařazených pacientů s HAE s normální hladinou funkčního a antigenního inhibitoru C1 bylo po měsíčním podávání 80 mg donidalorsenu pozorováno snížení měsíční četnosti záchvatů angioedému potvrzené zkoušejícím lékařem.

Imunogenita

Běžně byly zjištěny protilátky proti léku (ADA). ADA neovlivnily maximální plazmatické koncentrace, ale zvýšily nejnižší plazmatické koncentrace. Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakodynamiku, účinnost nebo bezpečnost, avšak dostupné údaje jsou omezené pro vyvození definitivních závěrů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky klinických hodnocení s přípravkem Dawnzera u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě hereditárního angioedému pro běžnou prevenci opakovaných záchvatů hereditárního angioedému. Viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti donidalorsenu byly hodnoceny po subkutánním podání více dávek každé 4 týdny u zdravých subjektů a každé 4 týdny nebo každých 8 týdnů u pacientů s HAE.

Expozice donidalorsenu (plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase [AUC]) se po subkutánních dávkách v rozmezí od 20 mg do 80 mg u zdravých dobrovolníků zvyšovala v závislosti na dávce, ale v celém rozsahu dávek byla vyšší než úměrná dávce.

Populační odhady (geometrický průměr) maximální plazmatické koncentrace v ustáleném stavu ($C_{max,ss}$), nejnížší plazmatické koncentrace ($C_{trough,ss}$) a plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase v dávkovacím intervalu ($AUC_{\tau,ss}$) jsou uvedeny v tabulce 4. V plazmě nebyla po opakovaném podávání každé 4 týdny pozorována žádná kumulace C_{max} a AUC donidalorsenu.

Tabulka 4: Souhrn simulovaných farmakokinetických parametrů z populační farmakokinetické analýzy po podání donidalorsenu v dávce 80 mg každé 4 týdny nebo 80 mg každých 8 týdnů u pacientů s HAE v ustáleném stavu

Farmakokinetické parametry (geometrický průměr)	Donidalorsen	
	80 mg každé 4 týdny	80 mg každých 8 týdnů
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5 240	5 210

$AUC_{\tau,ss}$ = plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase v dávkovacím intervalu v ustáleném stavu; $C_{max,ss}$ = maximální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu; $C_{trough,ss}$ = nejnížší plazmatická koncentrace v ustáleném stavu.

Absorpce

Po subkutánním podání se donidalorsen vstřebává a na základě populačních odhadů je doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace dosaženo přibližně za 2,5 hodiny po podání.

Distribuce

Očekává se, že donidalorsen se po subkutánním podání bude distribuovat především do jater a kůry ledvin. Populační odhad zdánlivého distribučního objemu pro centrální (V_c/F) a periferní (V_p/F) kompartment byl 69,8 l, resp. 1 840 l. Donidalorsen se *in vitro* silně váže na bílkoviny lidské plazmy (> 98 % vazba).

Biotransformace

Donidalorsen je v játrech metabolizován endo- a exonukleázami na krátké oligonukleotidové fragmenty různých velikostí.

Eliminace

Populační odhad terminálního eliminačního poločasu donidalorsenu u typického pacienta s HAE je přibližně 1 měsíc.

Průměrný podíl nezměněného ASO vyloučeného močí u zdravých subjektů během 24 hodin byl méně než 1 % podané dávky. Metabolity související s linkerem se minimálně uvolňují do oběhu a následně se rychle vylučují močí nebo stolicí.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetické a farmakodynamické analýzy neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice nebo farmakodynamice donidalorsenu na základě věku (12 až 74 let), pohlaví, lehké poruchy funkce ledvin ($\text{eGFR} \geq 60$ až < 90 ml/min./1,73 m²) nebo lehké poruchy funkce jater (celkový bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ a $\text{AST} > 1 \times \text{ULN}$, nebo celkový bilirubin > 1 až $1,5 \times \text{ULN}$ a jakákoli AST). Co se týče tělesné hmotnosti, předpokládané hodnoty AUC donidalorsenu byly $> 17\,500$ ng h/ml při tělesné hmotnosti 30–40 kg, $> 10\,000$ ng h/ml při 40–50 kg a přibližně $10\,000$ ng h/ml při 50–60 kg. U pacientů s tělesnou hmotností > 60 kg byly odpovídající hodnoty $< 7\,500$ ng h/ml. Donidalorsen nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, v konečném stadiu onemocnění ledvin nebo se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje o bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Karcinogenita

V 6měsíční studii karcinogenity u transgenních myší (Tg.rasH2) nevedlo subkutánní podání donidalorsenu (5, 10, 20 nebo 60 mg/kg) nebo zástupce specifického pro hlodavce (10 mg/kg) jednou za 2 týdny ke zvýšení počtu maligních nádorů, což naznačuje, že neexistuje karcinogenní riziko pro člověka.

Genotoxicita

Donidalorsen byl negativní v testech genotoxicity *in vitro* (reverzní mutace u bakterií, chromozomální aberace v plicních buňkách čínské křečka) a *in vivo* (mikronukleární test v kostní dřeni myší).

Těhotenství, laktace a fertilita

Subkutánní podání donidalorsenu (0, 5, 10 nebo 20 mg/kg/týden) nebo inhibitoru PKK účinného u hlodavců (5 mg/kg/týden) myším každý druhý den po celou dobu březosti a týdně po celou dobu laktace nemělo žádné nežádoucí účinky na prenatální a postnatální vývoj.

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u myší se koncentrace donidalorsenu v mateřském mléce laktujících myší zvyšovaly v závislosti na dávce při dávkách ≥ 10 mg/kg/týden, ale tyto koncentrace donidalorsenu v mateřském mléce byly $> 3\,000$ krát nižší než pozorované koncentrace v tkáních. I když byl donidalorsen detekován v mateřském mléce myší, systémová expozice u mláďat se neočekávala z důvodu nedostatečné perorální absorpce donidalorsenu.

Ve studiích na zvířatech nemělo podávání donidalorsenu nebo farmakologicky účinného zástupce specifického pro hlodavce v kombinované studii fertility a embryofetální vývojové toxicity u myší žádný vliv na fertilitu samců a samic ani na embryofetální vývoj.

Subkutánní podání donidalorsenu (0, 1, 4 nebo 10 mg/kg/týden) nebo inhibitoru prekalikreinu (PKK) účinného u hlodavců (4 mg/kg/týden) samcům a samicím myší týdně, před pářením a během něj, a dále každý druhý den u samic po celou dobu organogeneze, nemělo žádné nežádoucí účinky na fertilitu, březost ani embryofetální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339)
Chlorid sodný
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (E 507) (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Přípravek Dawnzera lze uchovávat v původní krabici při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno časové období v délce až 6 týdnů, ne však po uplynutí doby použitelnosti.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte předplněné pero v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,8 ml sterilního roztoku v jednorázové skleněné injekční stříkačce třídy I se zabudovanou nerezovou jehlou, pevným krytem jehly a pístovou zátkou ze silikonizovaného chlorbutylového elastomeru. Naplněný vnitřní obal a pero jsou sestaveny do předplněného pera, které je označeno štítkem a zabaleno v neprůhledné krabici s přepážkou pro zajištění předplněného pera a ochranu před světlem.

Velikost balení – jedno předplněné pero.

Velikost balení – tři předplněná pera.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před zahájením léčby musí být pacienti a/nebo pečovatelé poučeni o správné přípravě a podávání přípravku Dawnzera (viz návod k použití).

- Předplněné pero s jednou dávkou je třeba vyjmout z chladničky 30 minut před podáním injekce, aby dosáhlo pokojové teploty. Nesmí se používat jiné metody ohřívání.
- Předplněné pero musí být před použitím vizuálně zkontrolováno. Roztok má být čirý a bezbarvý až nažloutlý. Roztok se nesmí aplikovat, pokud se jeví jako zmrzlý. Předplněné pero se nesmí používat, pokud je před podáním pozorován zákal, přítomnost částic nebo změna barvy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/00/0000/001
EU/1/00/0000/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Léčivý přípravek, jehož výdej je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a v jeho následných aktualizacích zveřejňovaných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento přípravek během 6 měsíců po registraci.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované farmakovigilanční činnosti a intervence podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významné změně poměru přínosů a rizik, nebo v důsledku dosažení významného (farmakovigilančního nebo minimalizujícího rizika) milníku.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dawnzera 80 mg injekční roztok v předplněném peru
donidalorsen

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY (LÉČIVÝCH LÁTEK)

Jedno předplněné pero obsahuje 80 mg donidalorsenu (ve formě sodné soli donidalorsenu) v 0,8 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrogenfosforečnan sodný (E 339), dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339), chlorid sodný, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero
3 předplněná pera

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní podání.

Otevřít zde

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNÉ DO

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno časové období v délce až 6 týdnů.

Datum likvidace: _____

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/25/2001/001 (balení s jedním perem)

EU/1/25/2001/002 (balení se třemi pery)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Dawnzera

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D KÓD

Obsahuje 2D kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÝCH VNITŘNÍCH OBALECH**PŘEDPLNĚNÉ PERO****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Dawnzera 80 mg injekční roztok
donidalorsen
s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNÉ DO

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH VYJÁDŘENÝ HMOTNOSTÍ, OBJEMEM NEBO POČTEM

0,8 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Dawnzera 80 mg injekční roztok v předplněném peru donidalorsen

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Dawnzera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dawnzera používat
3. Jak se přípravek Dawnzera používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dawnzera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Dawnzera a k čemu se používá

Přípravek Dawnzera je lék ze skupiny antisense oligonukleotidů, který obsahuje léčivou látku donidalorsen. Používá se u pacientů ve věku 12 let a starších s hereditárním angioedémem (HAE) k prevenci záchvatů angioedému.

HAE je dědičné onemocnění, při kterém krev nemá dostatek bílkoviny zvané „inhibitor C1“ nebo tento inhibitor C1 nefunguje správně. To vede k příliš velkému množství „plazmatického kalikreinu“, který následně vytváří v krevním řečišti vyšší hladiny látky zvané bradykinin. Vysoké hladiny bradykininu způsobují rozšíření cév a únik tekutiny do okolních tkání, což vede k záchvatům otoků pozorovaným u HAE. Příznaky mohou zahrnovat bolesti břicha a otoky rukou, nohou, obličeje, očních víček, rtů nebo jazyka, hrtanu (larynx), což může ztížit dýchání, dále otoky pohlavních orgánů, žaludku a střev.

Léčivá látka v přípravku Dawnzera, donidalorsen, blokuje aktivitu plazmatického kalikreinu, což pomáhá snižovat množství bradykininu v krevním řečišti a předchází příznakům HAE.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dawnzera používat

Nepoužívejte přípravek Dawnzera

jestliže jste alergický(á) na donidalorsen nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Dawnzera se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek Dawnzera může způsobit závažné alergické reakce (viz bod 4). Pokud u Vás dojde k závažné alergické reakci na přípravek Dawnzera, **okamžitě** vyhledejte lékařskou pomoc. Příznaky mohou zahrnovat:

- vyrážku,
- potíže s dýcháním,
- pocit tíhy na hrudi,
- sípot,
- otok kolem úst,
- zrychlený srdeční tep.

Přípravek Dawnzera není určen k léčbě akutního záchvatu HAE. Pokud u Vás dojde k průlomovému záchvatu HAE, máte k jeho léčbě použít svou běžnou záchrannou léčbu.

Děti a dospívající

Použití přípravku Dawnzera se nedoporučuje u dětí mladších 12 let. V této věkové skupině nebyl přípravek studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Dawnzera

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Není známo, že by přípravek Dawnzera ovlivňoval jiné léky nebo byl jinými léky ovlivněn.

Těhotenství, kojení a fertilita

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Informace o bezpečnosti přípravku Dawnzera během těhotenství a v období kojení jsou omezené. Podávání donidalorsenu v těhotenství je třeba se z preventivních důvodů vyhnout.

Tento přípravek může přecházet do mateřského mléka a není známo, zda může ovlivnit Vaše dítě. Lékař s Vámi probere, zda ukončit léčbu tímto přípravkem v období kojení, nebo zda ukončit kojení.

Lékař s Vámi probere rizika a přínosy používání tohoto přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Dawnzera obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom předplněném peru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Dawnzera používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Dawnzera je roztok dodávaný v jednorázovém předplněném peru k injekčnímu podání.

Kolik přípravku Dawnzera použít

Doporučená dávka je jedno předplněné pero jednou měsíčně. Pokud jste po delší dobu neměl(a) záchvat, může Vám lékař změnit dávku na jedno pero každé 2 měsíce.

Jak si injekčně aplikovat přípravek Dawnzera

Léčba bude zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s péčí o pacienty s HAE. Po řádném zaškolení si můžete tento přípravek injekčně aplikovat Vy nebo pečovatel. Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám mají ukázat, jak si přípravek Dawnzera správně připravit a injekčně aplikovat, než jej poprvé použijete. Neaplikujte injekci sobě ani nikomu jinému, dokud nebudete proškoleni.

Pokud si injekčně aplikujete přípravek Dawnzera sami nebo pokud jej aplikuje Váš pečovatel, musíte si Vy nebo Váš pečovatel pečlivě přečíst a dodržovat podrobné pokyny v „Návodu k použití“.

- Přípravek Dawnzera se aplikuje pod kůži (subkutánní injekce).
- **Neaplikujte** injekci
 - do vzdálenosti 5 cm od pupku.
 - do kůže, která je citlivá, pohmožděná, zarudlá, ztvrdlá, infikovaná nebo má změněnou barvu.
 - do jizev nebo poškozené kůže.
- Zaved'te jehlu do tukové tkáně na břiše, na přední straně stehna nebo na zadní straně nadloktí.
- Injekce do zadní strany nadloktí smí podávat pouze pečovatelé.
- Pokaždé injekčně aplikujte lék na jiné místo.
- Každé předplněné pero přípravku Dawnzera použijte pouze jednou.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Dawnzera, než jste měl(a)

Pokud použijete příliš mnoho přípravku Dawnzera, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Dawnzera

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Vynechanou dávku si aplikujte, jakmile si vzpomenete. Poté pokračujte v dávkování v předepsaném intervalu (jednou měsíčně nebo jednou za 2 měsíce) od data poslední podané dávky.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Dawnzera

Je důležité, abyste si přípravek Dawnzera injekčně aplikoval(a) i nadále podle pokynů svého lékaře, i když se cítíte lépe.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tento přípravek může způsobit závažnou alergickou reakci (s častou frekvencí: může postihnout až 1 z 10 osob). Pokud u Vás dojde k závažné alergické reakci, **okamžitě to sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.** Příznaky zahrnují:

- vyrážku,
- potíže s dýcháním,
- pocit tíhy na hrudi,
- sípot,
- otok kolem úst,
- zrychlený srdeční tep.

Sdělte svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, pokud si všimnete některého z následujících nežádoucích účinků.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Reakce v místě injekce. Příznaky mohou zahrnovat zarudnutí, změnu barvy kůže, bolest, svědění, ztuhnutí, hematom (krvácení pod kůží v místě injekce), podlitiny, olupování kůže, alergickou reakci nebo otok.
- Změny jaterních testů v krevních testech.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [příloze V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dawnzera uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněné pero lze uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po jedno časové období v délce až 6 týdnů, ne však po uplynutí doby použitelnosti.

Pokud přípravek Dawnzera uchováváte při pokojové teplotě, napište datum likvidace na původní krabičku. Datum likvidace je maximálně 6 týdnů po vyjmutí přípravku z chladničky a má být poznamenáno na vyznačené místo na původní krabičce pro uchovávání při pokojové teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete následujícího:

- chybí průhledný kryt nebo není nasazen,
- uplynula doba použitelnosti (EXP) nebo datum likvidace,
- léčivý přípravek vypadá, že byl zmrzlý, je zakalený, změnil barvu nebo obsahuje částice,
- předplněné pero se zdá být poškozené.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Dawnzera obsahuje

- Léčivou látkou je donidalorsenum. Jedno předplněné pero obsahuje 80 mg donidalorsenu (ve formě sodné soli donidalorsenu) v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou dihydrogenfosforečnan sodný (E 339), dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339), chlorid sodný, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (E 507) (k úpravě pH), hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH) – viz bod 2 „Přípravek Dawnzera obsahuje sodík“.

Jak přípravek Dawnzera vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Dawnzera je čirý, bezbarvý až nažloutlý injekční roztok v předplněném peru.

Přípravek Dawnzera je k dispozici jako:

- jedno balení obsahující jedno předplněné pero v krabičce
- jedno balení obsahující tři předplněná pera v krabičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Pokud potřebujete jakoukoli informaci o tomto léčivém přípravku, kontaktujte prosím místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

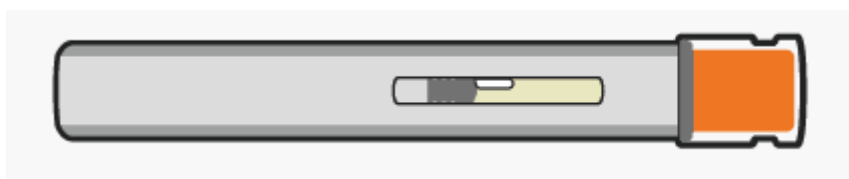
<----->

NÁVOD K POUŽITÍ

Dawnzera 80 mg injekční roztok v předplněném peru

Tento návod k použití obsahuje informace o tom, jak si injekčně aplikovat přípravek **Dawnzera** pomocí předplněného pera.

Předtím, než začnete předplněné pero Dawnzera používat a pokaždé, když obdržíte nové balení, si přečtěte tento „Návod k použití“. Mohou se v něm objevit nové informace. Tyto informace nenahrazují rozhovor s Vaším zdravotnickým pracovníkem o Vašem zdravotním stavu nebo léčbě. Zdravotnický pracovník má Vám nebo Vašemu pečovateli ukázat, jak předplněné pero **Dawnzera** správným způsobem používat. Pokud máte Vy nebo Váš pečovatel jakékoli dotazy, obraťte se na svého zdravotnického pracovníka.



Důležité informace:

- Přípravek **Dawnzera** se aplikuje injekčně pouze pod kůži (subkutánní podání).
- Každé předplněné pero obsahuje 1 jednorázovou dávku a lze jej použít pouze jednou.
- **Neodstraňujte** průhledný kryt, dokud nejste připraveni k aplikaci injekce přípravku **Dawnzera** (viz krok 5).
- Své předplněné pero s nikým **nesdílejte**.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud se zdá být poškozené.

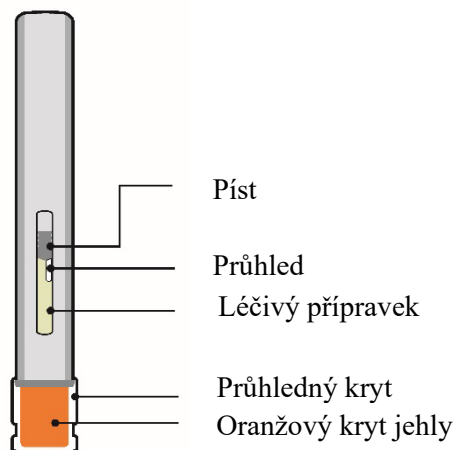
Informace o uchovávání:

- Uchovávejte předplněné pero v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C v původní krabičce.
- V případě potřeby lze předplněné pero uchovávat při pokojové teplotě do 30 °C v původní krabičce po dobu až 6 týdnů.
- Pokud přípravek Dawnzera uchovááte při pokojové teplotě, napište datum likvidace na původní krabičku. Datum likvidace je maximálně 6 týdnů po vyjmutí přípravku z chladničky a má být poznamenáno na vyznačené místo na původní krabičce pro uchovávání při pokojové teplotě do 30 °C.
- Pokud předplněné pero uchovávané při pokojové teplotě nepoužijete do 6 týdnů, zlikvidujte jej.
- Uchovávejte předplněné pero v krabičce až do okamžiku použití.
- **Neuchovávejte** předplněné pero s odstraněným průhledným krytem.

Uchovávejte přípravek Dawnzera mimo dohled a dosah dětí.

Popis přeplněného pera přípravku Dawnzera

Předplněné pero k jednorázovému použití



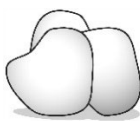
Další pomůcky (nejsou součástí balení)



Tampón
napuštěný
alkoholem



Nádoba na ostré předměty



Vatový tampón
nebo gáza



Malá náplast

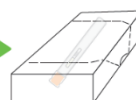
Příprava k aplikaci injekce přípravku Dawnzera

Krok 1 Vyjmutí z chladničky

a) Vyjměte předplněné pero z chladničky.

b) **Ponechte předplněné pero v původní krabici a před aplikací injekce jej nechte 30 minut ohřát na pokojovou teplotu.**

c) Po vyjmutí jednoho předplněného pera z balení se 3 pery **vraťte zbývající předplněná pera do chladničky** pro budoucí použití.



Počkejte



30
minut

Nepokoušejte se proces ohřívání urychlit pomocí jiných zdrojů tepla, jako je mikrovlnná trouba nebo horká voda.

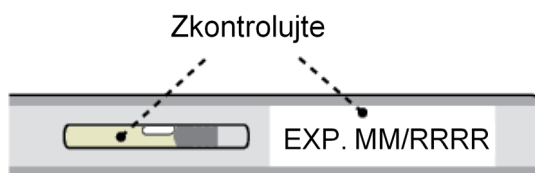
Krok 2: Kontrola léčivého přípravku

a) Zkontrolujte dobu použitelnosti (EXP) na peru a také datum likvidace na původní krabičce, pokud byl přípravek uchováván při pokojové teplotě do 30 °C.

b) Zkontrolujte léčivý přípravek přes průhled. Přípravek **Dawnzera** má být čirý a bezbarvý až nažloutlý. Nemá obsahovat žádné částice. Je normální, že v roztoku jsou vidět vzduchové bubliny.

Nepoužívejte předplněné pero, pokud:

- chybí průhledný kryt nebo není nasazen.
- uplynula doba použitelnosti (EXP) nebo datum likvidace.
- lék vypadá zmrzlý, zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice.
- předplněné pero se zdá být poškozené.



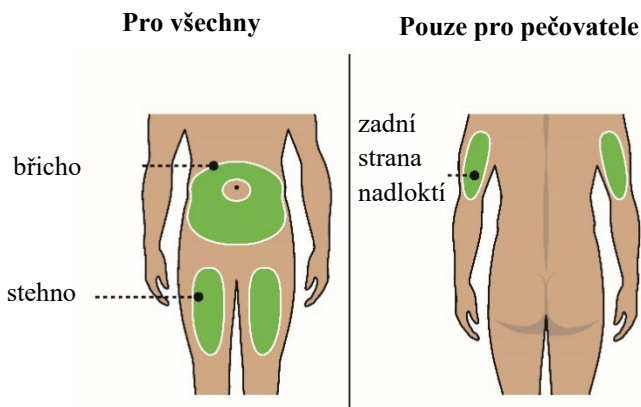
Krok 3: Volba místa injekce

a) Zvolte si místo injekce na břicho nebo na přední straně stehna.

b) Zadní stranu nadloktí smí zvolit pouze pečovatelé.

Neaplikujte injekci

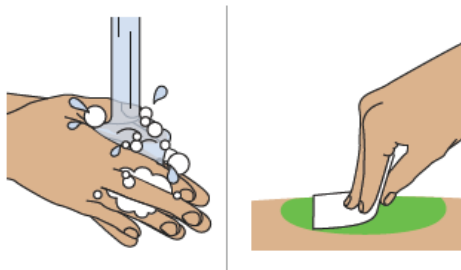
- do vzdálenosti 5 cm od pupku.
- do kůže, která je citlivá, pohmožděná, zarudlá, ztvrdlá, infikovaná nebo má změněnou barvu.
- do jizev nebo poškozené kůže.
- do stejného místa jako předchozí injekci.



Krok 4: Umytí rukou a očištění místa injekce

a) Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

b) Očistěte místo injekce krouživým pohybem pomocí tampónu napuštěného alkoholem. Nechte kůži uschnout na vzduchu.



Před aplikací injekce se **nedotýkejte** očištěné kůže.

Aplikace injekce přípravku Dawnzera

Krok 5 Sejmutí a likvidace průhledného krytu

a) Uchopte předplněné pero uprostřed tak, aby průhledný kryt směřoval od Vás.

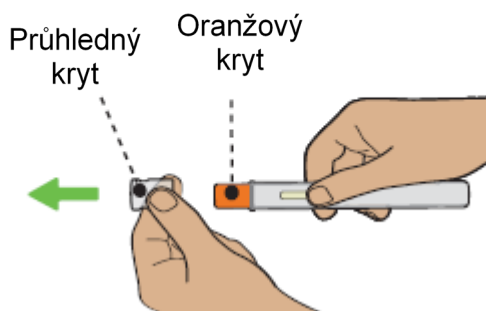
b) Sejměte průhledný kryt přímým tahem. **Neotáčejte** jím. Jehla je uvnitř oranžového krytu jehly.

c) Zlikvidujte průhledný kryt do běžného odpadu nebo do nádoby na ostré předměty.

Neodstraňujte průhledný kryt dříve než těsně před aplikací injekce.

Nenasazujte kryt zpět na předplněné pero.

Netlačte oranžovým krytem jehly na ruku ani na prst.



Krok 6 Zahájení injekce

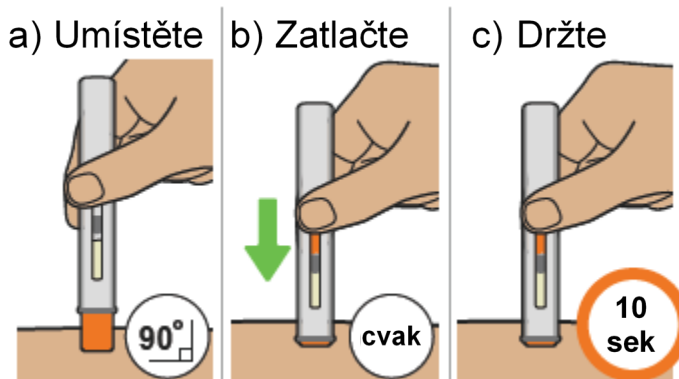
a) Uchopte předplněné pero jednou rukou. Přiložte oranžový kryt jehly na kůži pod úhlem 90 stupňů. Ujistěte se, že vidíte na průhled.

b) Pevně a kolmo přitlačte předplněné pero na kůži a držte jej. Uslyšíte cvaknutí, které značí zahájení injekce.

Můžete slyšet i druhé cvaknutí. To je normální. Ještě nejste hotovi.

c) Držte předplněné pero přitlačené na kůži po dobu 10 sekund, abyste se ujistil(a), že byla podána celá dávka.

Během injekce předplněným perem **nehýbejte**, neotáčejte jím ani neměňte jeho úhel.



Krok 7 Dokončení injekce

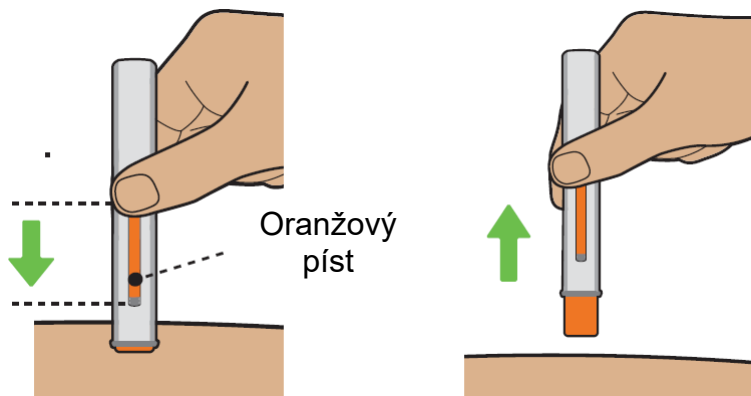
a) Zkontrolujte, zda se oranžový píst posunul dolů a vyplnil celý průhled. Pokud oranžový píst nevyplňuje průhled, je možné, že jste neobdržel(a) plnou dávku. Pokud k tomu dojde nebo máte jiné obavy, kontaktujte svého zdravotnického pracovníka.

b) Odstraňte předplněné pero jeho přímým zvednutím. Po odstranění z kůže se oranžový kryt jehly uzamkne a zakryje jehlu.

c) V místě injekce se může objevit malé množství krve nebo tekutiny. To je normální.

V případě potřeby na dané místo přitlačte vatový tampón nebo gázu a přelepte malou náplastí.

Nepoužívejte předplněné pero opakovaně.



Likvidace pera Dawnzera

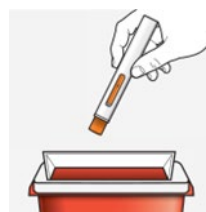
Krok 8: Likvidace předplněného pera

a) Použité předplněné pero ihned po použití vložte do nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte předplněné pero do domácího odpadu.

Použitou nádobu na ostré předměty **nerecyklujte**.

Nepoužívejte předplněné pero ani průhledný kryt opakovaně.



Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít domácí nádobu, která je:

- vyrobena z odolného plastu,
- lze ji uzavřít pevně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aby z ní ostré předměty nemohly vypadnout,
- během používání stojí vzpřímeně a stabilně,
- je odolná proti prosakování a
- je řádně označena varováním před nebezpečným odpadem uvnitř nádoby.

Když je Vaše nádoba na ostré předměty téměř plná, je třeba se řídit místními pokyny pro její správnou likvidaci.

Mohou existovat místní předpisy o tom, jak máte použítá předplněná pera likvidovat.

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu, pokud to místní předpisy nepovolují. POUŽITOU NÁDOBU NA OSTRÉ PŘEDMĚTY **nerecyklujte**.