

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Dawnzera 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 80 mg donidalorsen (som donidalorsen-natrium) i 0,8 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til gul opløsning med en pH-værdi på ca. 7,4 og osmolalitet på ca. 290 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dawnzera er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af hereditært angioødem (HAE) hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal påbegyndes under opsyn af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med HAE.

Dosering

Den anbefalede startdosis til voksne og unge patienter i alderen 12 år og derover er 80 mg donidalorsen ved subkutan injektion en gang om måneden.

Et doseringsinterval på 80 mg en gang hver 2. måned kan overvejes, hvis patienten er velkontrolleret (f.eks. anfaldsfri) i mindst 3 måneder, mens han/hun får Dawnzera.

Baseret på de kliniske data ses en gradvis reduktion i anfaldshyppighed så tidligt som i uge 1 efter den første dosis donidalorsen med en forventet maksimal effekt efter 1 måned.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter med normal C1-INH HAE (nC1-INH), som har udvist utilstrækkelig reduktion i anfald efter 4 måneders behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dawnzera er ikke beregnet til behandling af akutte HAE-anfald (se pkt. 4.4).

Glemt dosis

Hvis en dosis springes over, skal patienten eller omsorgspersonen instrueres i at administrere dosen så hurtigt som muligt. Derefter skal doseringen genoptages med den ordinerede doseringshyppighed (en gang månedligt eller en gang hver 2. måned) fra datoen for den sidst administrerede dosis.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af donidalorsen er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Dawnzera er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion.

Donidalorsen bør kun anvendes til disse patienter, hvis den forventede kliniske fordel opvejer risikoen.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af donidalorsen er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

Dawnzera er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet. Donidalorsen bør kun anvendes til disse patienter, hvis den forventede kliniske fordel opvejer risikoen.

Pædiatrisk population

Donidalorsens sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Se pkt. 4.8 og 5.1.

Skift fra andre profylaktiske HAE-lægemidler

Følgende behandlingsplaner (tabel 1) anbefales til patienter, der skifter deres profylaktiske behandling med HAE fra berotralstat, en C1-esterasehæmmer eller lanadelumab til Dawnzera (se pkt. 5.1).

Tabel 1: Behandlingsplan for patienter, der skifter fra anden profylaktisk behandling til Dawnzera.

Anden profylaktisk behandling	Anbefalet behandlingsplan ved skift til Dawnzera
Berotralstat	Fortsæt med at tage den aktuelle dosis berotralstat i 14 dage efter start af behandling med Dawnzera.
C1-esterasehæmmer	Fortsæt med at tage den aktuelle dosis C1-esterasehæmmer i 14 dage efter start af behandling med Dawnzera.
Lanadelumab	Administrer sidste dosis lanadelumab 14 dage før start af behandling med Dawnzera.

Administration

Dawnzera er kun beregnet til subkutan anvendelse.

Dawnzera skal administreres som en subkutan injektion i abdomen, øvre del af låret eller, kun for omsorgspersoner, på bagsiden af overarmen. Det anbefales at skifte injektionsstedet.

Dawnzera må ikke injiceres i områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød, hård, inficeret eller misfarvet.

Efter korrekt oplæring i korrekt subkutan injektionsteknik kan en patient eller omsorgsperson injicere Dawnzera, hvis lægen vurderer, at det er passende. Omfattende instruktioner i administration af den fyldte pen findes i indlægssedlen og i brugsanvisningen.

For yderligere instruktioner om forberedelse og særlige forholdsregler ved håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed, herunder anafylaksi

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi (se pkt. 4.8). I tilfælde af en alvorlig overfølsomhedsreaktion skal indgivelse af donidalorsen straks stoppes, og passende behandling skal påbegyndes.

Patienter skal informeres om tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner og instrueres i straks at søge lægehjælp og i at ophøre med at bruge donidalorsen, hvis der opstår alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

Generelt

Dawnzera er ikke beregnet til behandling af akutte HAE-angreb. I tilfælde af et gennembrudsangreb af HAE skal individualiseret behandling påbegyndes med et godkendt akutlægemiddel.

Der er begrænsede data tilgængelige om brugen af donidalorsen hos HAE-patienter med HAE-nC1INH (se pkt. 5.1). Patienter med HAE nC1-INH, som har mutationer, der ikke er forbundet med kallikrein-kinin-systemets (KKS) pathway, forventes ikke at reagere på Dawnzera.

Det anbefales at udføre genetiske test, hvis de er tilgængelige, i henhold til aktuelle retningslinjer for HAE og at seponere behandlingen, hvis der ikke observeres klinisk respons (se pkt. 4.2 og 5.1).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsstudier med donidalorsen. *In vitro*-forsøg viser, at donidalorsen ikke er et substrat eller en hæmmer af transportører, ikke interagerer med højplasma-proteinbundne aktive stoffer og ikke er et substrat eller en hæmmer/inducer af cytokrom P450 (CYP)-enzym. Donidalorsen forventes ikke at forårsage eller blive påvirket af lægemiddelinteraktioner, der formidles gennem lægemiddeltransportører, plasmaproteinbinding eller CYP-enzym.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 graviditeter) fra anvendelse af donidalorsen til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer ikke hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør donidalorsen undgås under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at donidalorsen/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med donidalorsen skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om lægemidlets virkning på fertiliteten hos mennesker.

Donidalorsen havde ingen indvirkning på fertilitet og tidlig embryo udviklingstoksicitet i murine modeller (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dawnzera påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger (ADR'er) hos patienter behandlet med 80 mg donidalorsen hver 4. uge var reaktioner på injektionsstedet (24,4 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger forbundet med donidalorsen fra kliniske forsøg er vist i tabellen nedenfor.

Alle bivirkninger er anført efter systemorganklasse og hyppighed; Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkningerne efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 2: Bivirkninger ved donidalorsen

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed (herunder anafylaksi)	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet ^a	Meget almindelig
Undersøgelser	Forhøjet leverenzym ^b	Meget almindelig

^a Reaktioner på injektionsstedet omfatter også: erytem, misfarvning, smerter, kløe, induration, hæmatom, blå mærker, eksfoliering, overfølsomhed og hævelse.

^b hovedsageligt mild, og mest i alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed, herunder anafylaksi

I kliniske forsøg blev en alvorlig overfølsomhedsreaktion med anafylaksi rapporteret hos én patient. Symptomerne omfattede generaliseret udslæt, dyspnø, brystsmerter og peroral hævelse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet

I dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg blev der observeret reaktioner på injektionsstedet. Alle reaktioner på injektionsstedet var ikke alvorlige, milde til moderate i sværhedsgrad og forsvandt generelt over tid. Hos nogle patienter vedblev reaktioner på injektionsstedet, såsom erytem på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet og misfarvning af injektionsstedet i 2 dage eller mere. Hos én patient, som fik højere doser end angivet i overensstemmelse med protokollen, førte misfarvning af injektionsstedet til permanent behandlingsafbrydelse.

Pædiatrisk population

Donidalorsens sikkerhed blev evalueret i et dobbeltblindet placebokontrolleret klinisk forsøg med en undergruppe på 7 unge patienter i alderen 12 til 17 år. Sikkerhedsprofilen hos disse unge patienter svarede til den profil, der blev observeret hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen tilgængelige oplysninger til at identificere potentielle tegn og symptomer på overdosis. Hvis der opstår symptomer, anbefales symptomatisk behandling. Der er ingen modgift tilgængelig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, lægemidler anvendt i arveligt angioødem, ATC-kode: B06AC09.

Virkningsmekanisme

Donidalorsen er en 2'-O-methoxyethyl-modificeret antisense oligonukleotid (ASO) konjugeret til en triantennær N-acetylgalactosamin (GalNAc₃) del, der forårsager ribonuclease H1 (RNase H1) medieret degradering af prekallikrein (PKK) mRNA gennem selektiv binding til PKK mRNA, som resulterer i reduceret produktion af PKK-protein. PKK er et proenzym for kallikrein i plasma, hvilket resulterer i frigivelse af bradykinin, en kraftig vasodilator, der forårsager inflammation og hævelse i HAE.

Farmakodynamisk virkning

I forsøg 1, et 24-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg hos voksne og pædiatriske patienter (≥ 12 år) med HAE 1 eller HAE 2 (se klinisk virkning og sikkerhed nedenfor), blev der observeret et fald i PKK-koncentrationer i plasma. Den gennemsnitlige procentvise ændring fra baseline til uge 24 i laveste PKK-koncentrationer i plasma indikerede reduktioner på 73 % og 47 % efter behandling med henholdsvis donidalorsen 80 mg hver 4. uge og hver 8. uge sammenlignet med 2 % i placebogruppen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dawnzeras virkning til forebyggelse af angioødem-anfald hos patienter blev undersøgt i forsøg 1.

Forsøg 1- "OASIS-HAE"

Forsøg 1 omfattede 90 (48 piger/kvinder og 42 drenge/mænd) voksne og pædiatriske patienter (≥ 12 år) med mindst 2 investigator-bekræftede anfald i løbet af indkøringsperioden på 8 uger, som fik mindst 1 dosis forsøgslægemiddel. Pædiatriske patienter var 7 unge i alderen 12 år og derover; desuden omfattede forsøget 2 ældre patienter (≥ 65 år). Tre patienter havde en kropsvægt på < 50 kg ved baseline, hvoraf 2 var unge (se også pkt. 5.2). Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til 1 af 2 grupper til at modtage forsøgsbehandling enten én gang hver 4. uge (hver 4. uge gruppe) eller én gang hver 8. uge (hver 8. uge gruppe). Inden for hver gruppe blev patienterne randomiseret i forholdet 3:1 til at modtage Dawnzera 80 mg eller en tilsvarende volumen placebo. De 2 placebobehandlede grupper blev kombineret til analyse. Patienterne skulle afbryde andre profylaktiske HAE-lægemidler inden indtræden i forsøget. Alle patienter fik imidlertid lov til at bruge akutmedicin til behandling af eventuelle gennembrudsanfald af HAE.

Alt i alt havde 93 % af patienterne HAE 1 og 7 % havde HAE 2. En anamnese med laryngealt angioødem-anfald blev rapporteret hos 52 % af patienterne, og 18 % af patienterne var på profylaktisk behandling før tilmelding. Den gennemsnitlige HAE-anfaldshyppighed under den prospektive indkøringsperiode (baselineanfaldshyppighed) var 3,33 (SD 2,086) anfald/4 uger, og en anfaldshyppighed på > 2 anfald/4 uger blev observeret hos 69 % af patienterne generelt.

Donidalorsen administreret hver 4. eller 8. uge gav statistisk signifikante reduktioner i HAE-anfaldshyppigheden (antal investigator-bekræftede HAE-anfald pr. 4 uger) sammenlignet med placebo. Et vedvarende respons på donidalorsen med gennemsnitlige fald fra baseline i HAE-anfaldshyppigheden blev observeret under hele behandlingsperioden i Dawnzera-behandlingsgrupperne.

Tabel 3: Resultater af primære og sekundære effektendepunkter (fuldstændigt analysesæt)

Endepunktsstatistik	Placebo (N=22)	Dawnzera 80 mg hver 4. uge (N=45)	Dawnzera 80 mg hver 8. uge (N=23)
HAE-anfaldshyppighed pr. 4 uger fra baseline til uge 24*			
LS-gennemsnit (95 % CI) anfaldshyppighed	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% reduktion (95 % CI) i forhold til placebo		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
Wald chi-square p-værdi		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
HAE-anfaldshyppighed for hver 4 uger fra uge 4 til uge 24			
LS-gennemsnit (95 % CI) anfaldshyppighed startende fra anden dosis (uge 4)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% reduktion (95 % CI) i forhold til placebo fra anden dosis (uge 4)		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
Wald chi-square p-værdi		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
Moderat eller alvorlig[†] HAE-anfaldshyppighed for hver 4 uger fra uge 4 til uge 24			
LS-gennemsnit (95 % CI) moderat eller alvorlig anfaldshyppighed fra anden dosis (uge 4)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% reduktion (95 % CI) i forhold til placebo fra anden dosis (uge 4)		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
Wald chi-square p-værdi		$< 0,001^\ddagger$	NS
HAE-anfald pr. 4 uger, der kræver akut behandling fra uge 4 til uge 24			

Endepunktsstatistik	Placebo (N=22)	Dawnzera 80 mg hver 4. uge (N=45)	Dawnzera 80 mg hver 8. uge (N=23)
LS-gennemsnit (95 % CI) HAE-anfald, der kræver akut behandling fra anden dosis (uge 4)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% reduktion (95 % CI) i forhold til placebo fra anden dosis (uge 4)		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
Wald chi-square p-værdi		<0,001 [‡]	0,004 [‡]

CI=konfidensinterval; HAE=arveligt angioødem; LS=mindste kvadrat; N=antal patienter i den specifikke behandlingsgruppe; NS=ikke statistisk signifikant; hver 4. uge = hver 4. uge; hver 8. uge = hver 8. uge.

* Primært effektendepunkt= sammenligning af den tid, hvor det normaliserede antal investigator-bekræftede HAE-anfald pr. 4 uger fra baseline til uge 24 mellem Dawnzera 80 mg hver 4. uge-gruppen og placebo-gruppen.

† Moderat: mild til moderat begrænsning i aktivitet, behov for hjælp; alvorlig: markant begrænsning i aktivitet, behov for hjælp.

‡ Statistisk signifikant.

For 4 unge patienter (i alderen 12 til 17 år) i hver 4. uge-gruppen blev der observeret et 97,1 % fald (95 % CI: -106,26 %; -88,01 %) i forhold til baseline (indkøringsperiode) i den tidsnormaliserede HAE-anfaldshyppighed (pr. 4 uger) fra uge 0 til uge 24.

Yderligere prædefinerede sekundære endepunkter for forsøget inkluderede andelen af respondenter over for forsøgslægemidlet og procentdelen af patienter, som havde velkontrolleret angioødemaktivitet. Andelen af patienter med en $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ og 100% (anfaldsfri) reduktion fra baseline i HAE-anfaldshyppighed fra uge 4 til uge 24 i Dawnzera-behandlingsgruppen var henholdsvis 93 %, 82 %, 62 % og 53 % i gruppen med 80 mg hver 4. uge, og henholdsvis 83 %, 65 %, 48 % og 35 % i gruppen med 80 mg hver 8. uge og 18 uger, sammenlignet med henholdsvis 27 %, 18 %, 9 % og 9 % i placebo-gruppen.

Antallet af patienter, som havde velkontrolleret sygdom i uge 24 i Dawnzera-behandlingsgruppen baseret på scoren i Angioedema Control Test (AECT) ≥ 10 i uge 24, var 41 (91 %) i 80 mg hver 4. uge-gruppen og 17 (74 %) i 80 mg hver 8. uge-gruppen sammenlignet med 9 (41 %) i placebo-gruppen.

Helbredsrelateret livskvalitet

Der blev observeret en forbedring for Dawnzera-behandlingsgrupper sammenlignet med placebo i den samlede score for spørgeskemaet om angioødem livskvalitet (AE-QoL). En reduktion på 6 point betragtes som en klinisk betydningsfuld forbedring. For den samlede AE-QoL score i uge 24 var den mindste kvadrat gennemsnitsændring fra baseline i Dawnzera behandlingsgruppen henholdsvis -24,8 og -19,9 for 80 mg hver 4. uge-gruppen ($p < 0,001$) og 80 mg hver 8. uge-gruppen sammenlignet med -6,2 i placebo-gruppen.

Forsøg 2 – “OASISplus”

I alt 147 voksne og pædiatriske patienter (≥ 12 år) med HAE 1 eller HAE 2 fik mindst 1 dosis Dawnzera i et ikke-blindet forlængelsesforsøg (forsøg 2) på op til 3 år. Af disse blev 83 patienter tidligere behandlet med Dawnzera eller placebo i forsøg 1 og blev inkluderet i rollover-gruppen. Ikke-rollover patienter ($n=64$) skulle fortsætte med at tage deres tidligere profylaktiske HAE-behandling (berotralstat, C1-esterasehæmmere eller lanadelumab) i løbet af indkøringsperioden i henhold til de respektive anbefalede behandlingsplaner baseret på de enkelte lægemidlers halveringstid (se pkt. 4.2).

Ikke-blindet forlængelse af rollover-gruppe (forsøg 1 rollover-patienter, n = 83)

Efter 52 ugers behandling med Dawnzera udviste patienterne en vedvarende 93 % gennemsnitlig reduktion i HAE-anfaldshyppighed sammenlignet med baseline (0,22 vs. 3,42 anfald/4 uger), med velkontrolleret sygdom ved AECT, der steg fra 20,3 % til 91,3 % i Q4W-gruppen og fra 41,7 % til 100,0 % i Q8W-gruppen, sammen med forbedringer i AE-QoL-scorer ved uge 24.

Ikke-rollover-gruppe (patienter, der tidligere er blevet behandlet med andre langvarige HAE profylaktiske lægemidler, n = 64)

Under skiftet fra lanadelumab, berotralstat eller C1-esterase-hæmmer til Dawnzera blev der ikke observeret nogen stigning i HAE-anfaldshyppighed, med middelter reduceret med 66,1 % (95 % CI - 79,69, -52,55) i uge 52, hvor den overordnede sygdomskontrol med AECT steg fra 66,7 % til 93,0 % ved uge 16, og AE-QoL-scorer viste betydningsfulde reduktioner på tværs af alle grupper.

Forsøg 3 – Fase 2 forsøg, inklusive patienter med HAE-nC1INH

Fase 2 forsøg 3 havde en ikke-blindet gruppe for patienter med HAE-nC1INH. Det omfattede 3 voksne patienter, som fik donidalorsen 80 mg hver 4. uge i op til 16 uger. Ingen af disse patienter havde en etableret mutation i faktor XII, plasminogen eller angiotensinogen-1 gen, og kun én havde en positiv familiehistorie.

For 3HAE-nC1-INH-patienterne var der en samlet 76 % reduktion i HAE-anfaldshyppighed i behandlingsperioden. Reduktionen i den gennemsnitlige HAE-anfaldshyppighed var fra 4,23 anfald/4 uger i indkøringsperioden til 1,52 anfald/4 uger fra baseline til uge 16. Én patient var anfaldsfri fra uge 1 til behandlingsafslutning. Livskvaliteten forbedredes på samme tid.

En reduktion i investigator-bekræftet månedlig angioødemanfaldshyppighed blev observeret hos alle tre tilmeldte patienter med HAE med normale funktionelle og antigeniske C1-inhibitorniveauer efter månedlig administration af 80 mg donidalorsen.

Immunogenicitet

Anti-lægemiddelantistoffer (ADA) blev detekteret hyppigt. ADA påvirkede ikke maksimale plasmakoncentrationer, men øgede de laveste plasmakoncentrationer. Der blev ikke observeret evidens for indvirkningen af ADA på farmakodynamik, virkning eller sikkerhed, men de tilgængelige data er utilstrækkelige til at drage definitive konklusioner.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Dawnzera i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af arveligt angioødem til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Donidalorsens farmakokinetiske egenskaber blev evalueret efter subkutan administration af flere doser hver 4. uge hos raske forsøgspersoner og hver 4. uge eller hver 8. uge hos patienter med HAE.

Eksposering for donidalorsen (areal under tidskurven for plasmakoncentration [AUC]) steg på en dosisafhængig måde efter subkutane doser på mellem 20 og 80 mg hos raske frivillige, men var større end dosisproportionel over hele dosisområdet.

Populationsestimater (geometrisk gennemsnit) af steady state maksimal plasmakoncentration ($C_{max,ss}$), laveste plasmakoncentration ($C_{trough,ss}$) og areal under tidskurven for plasmakoncentration over doseringsintervallet ($AUC_{\tau,ss}$) er vist i tabel 4. Ingen akkumulering af donidalorsen C_{max} og AUC blev observeret i plasma efter gentagen dosering hver 4. uge.

Tabel 4: Oversigt over simulerede farmakokinetiske parametre fra populationsfarmakokinetisk analyse efter dosering af donidalorsen 80 mg hver 4. uge eller 80 mg hver 8. uge hos patienter med HAE ved steady state

Farmakokinetiske parametre (geometrisk gennemsnit)	Donidalorsen	
	80 mg hver 4. uge	80 mg hver 8. uge
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·t/mL)	5.240	5.210

$AUC_{\tau,ss}$ = areal under tidskurven for plasmakoncentration over doseringsintervallet ved steady state;
 $C_{max,ss}$ = maksimal plasmakoncentration ved steady state; $C_{trough,ss}$ = laveste plasmakoncentration ved steady state;
hver 4. uge = hver 4. uge; hver 8. uge = hver 8 uge.

Absorption

Efter subkutan administration absorberes donidalorsen med tiden til maksimal plasmakoncentration på ca. 2,5 timer efter dosering, baseret på populationsestimater.

Fordeling

Donidalorsen forventes primært at fordeles til leveren og nyrebarken efter subkutan dosering. Populationsestimatet af tilsyneladende fordelingsvolumen for det centrale (V_c/F) og perifere (V_p/F) rum var henholdsvis 69,8 l og 1.840 l. Donidalorsen er i høj grad bundet til humane plasmaproteiner (> 98 % bundet) *in vitro*.

Biotransformation

Donidalorsen metaboliseres af endo- og exonucleaser til korte oligonukleotidfragmenter af forskellige størrelser i leveren.

Elimination

Populationsestimatet af den terminale elimineringshalveringstid for donidalorsen hos en typisk patient med HAE er ca. 1 måned.

Den gennemsnitlige fraktion af uændret ASO elimineret i urinen var mindre end 1 % af den administrerede dosis hos raske forsøgspersoner inden for 24 timer. Linker-relaterede metabolitter frigives minimalt til blodomløbet og udskilles derefter hurtigt til urin eller fæces.

Særlige populationer

Populationsfarmakokinetik og farmakodynamiske analyser viste ingen klinisk betydningsfulde forskelle i farmakokinetik eller farmakodynamik af donidalorsen baseret på alder (12 til 74 år), køn, mild nedsat nyrefunktion ($eGFR \geq 60$ til < 90 ml/min/1,73 m²) eller mild nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq 1 \times ULN$ og ASAT $> 1 \times ULN$ eller total bilirubin > 1 til $1,5 \times ULN$ og enhver ASAT). I henhold til kropsvægt var Donidalorsen AUC forudsagte værdier for 30-40 kg legemsvægtområdet > 17.500 ng·t/ml, > 10.000 ng·t/ml for 40-50 kg og omkring 10.000 ng·t/ml for 50-60 kg. De tilsvarende værdier for patienter med kropsvægt > 60 kg var < 7.500 ng·t/ml. Donidalorsen er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller alvorlig nedsat nyrefunktion, nyresygdom i slutstadiet eller moderat eller alvorlig nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogen potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Karcinogenicitet

I et 6-måneders karcinogenicitetsstudie med transgene (Tg.rasH2) mus resulterede subkutan administration af donidalorsen (5, 10, 20 eller 60 mg/kg) eller et gnaverspecifikt surrogat (10 mg/kg) én gang hver 2. uge ikke i en stigning i maligne tumorer, hvilket indikerer, at der ikke er en karcinogen risiko for mennesker.

Genotoksicitet

Donidalorsen var negativ for genotoksicitet i *in vitro* (bakteriel reversmutation, kromosomal aberration i lungeceller hos kinesisk hamster) og *in vivo* (mikronukleusanalyse af knoglemarv hos mus) analyser.

Graviditet, amning og fertilitet

Subkutan administration af donidalorsen (0, 5, 10 eller 20 mg/kg/uge) eller en gnaveraktiv hæmmer af PKK (5 mg/kg/uge) til mus hver anden dag under hele graviditeten og ugentligt under hele diegivningen forårsagede ingen bivirkninger på præ- og postnatal udvikling.

I studiet af præ- og postnatal udvikling hos mus steg koncentrationerne af donidalorsen i modermælk fra diegivende mus på en dosisafhængig måde ved doser ≥ 10 mg/kg/uge, men disse koncentrationer af donidalorsen i modermælk var > 3.000 gange lavere end de observerede vævskoncentrationer. Selv om der blev fundet donidalorsen i modermælken hos mus, forventedes systemisk eksponering ikke hos unger på grund af mangel på oral absorption af donidalorsen.

I dyreforsøg resulterede administration af donidalorsen eller et farmakologisk aktivt gnaverspecifikt surrogat i et toksicitetsstudie af kombineret fertilitet og embryoføtal udvikling hos mus ikke i nogen indvirkning på fertiliteten hos han- eller hunmus eller embryoføtal udvikling.

Subkutan administration af donidalorsen (0, 1, 4 eller 10 mg/kg/uge) eller en gnaver aktiv hæmmer af prekallikrein (PKK) (4 mg/kg/uge) til han- og hunmus ugentligt, før og under parring, og hver anden dag og fortsat hver anden dag hos hunmus i hele perioden med organogenese, resulterede ikke i nogen uønskede virkninger på fertilitet, graviditet eller fosterudvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumdihydrogenfosfat (E 339)
Dinatriumhydrogenfosfat (E 339)
Natriumklorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (E 507) (til pH-justering)
Natriumhydroxid (E 524) (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Dawnzera kan opbevares i den originale karton ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 uger, men ikke efter udløbsdatoen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,8 ml steril opløsning i en type I-glassprøjte til engangsbrug med en nål i rustfrit stål, stiv kanylehætte og silikonebelagt chlorobutyl elastomer stempelprop. Den fyldte primære beholder og en pen er samlet i en fyldt pen, som er mærket og pakket i en uigennemsigtig æske med en skillevæg for at sikre den fyldte pen og beskytte mod lys.

Pakningsstørrelse med én fyldt pen.

Pakningsstørrelse med tre fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Inden påbegyndelse skal patienter og/eller omsorgspersoner være trænet i korrekt forberedelse og administration af Dawnzera (se brugsanvisningen).

- Den fyldte pen med enkeltdosis skal tages ud af køleskabet 30 minutter før injektionen for at opnå stuetemperatur. Der må ikke anvendes andre opvarmningsmetoder.
- Den fyldte pen skal kontrolleres visuelt før brug. Opløsningen skal fremstå klar og farveløs til gul. Opløsningen må ikke injiceres, hvis den forekommer frossen. Den fyldte pen må ikke anvendes, hvis der observeres uklarhed, partikler eller misfarvning før administration.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7 i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der er fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning af Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dawnzera 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
donidalorsen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 80 mg donidalorsen (som donidalorsennatrium) i 0,8 ml opløsning

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfat (E 339), dinatriumhydrogenfosfat (E 339), natriumklorid, vand til injektioner, saltsyre (E 507), natriumhydroxid (E 524). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen

3 fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.
Subkutan anvendelse.

Åbn her

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 uger.

Dato for kassering: _____

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/25/2001/001 (pakke med én pen)

EU/1/25/2001/002 (pakke med tre penne)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Dawnzera

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Dawnzera 80 mg injektion
donidalorsen
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,8 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Dawnzera 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen donidalorsen

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dawnzera
3. Sådan skal du bruge Dawnzera
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dawnzera er en type medicin, der kaldes en antisense-oligonukleotidhæmmer, som indeholder det aktive stof donidalorsen. Det anvendes til patienter på 12 år og derover med arveligt angioødem (HAE) til at forhindre angioødemanfald.

HAE er en arvelig tilstand, hvor blodet ikke har nok af et protein kaldet 'C1-hæmmer', eller hvor C1-hæmmeren ikke fungerer korrekt. Dette fører til for meget 'kallikrein i plasma', som derfor producerer højere niveauer af et stof kaldet bradykinin i din blodbane. Høje niveauer af bradykinin får blodkarrene til at udvide sig og lække væske ind i det omgivende væv, hvilket fører til de anfald af hævelse, der ses ved HAE. Symptomer kan omfatte mavesmerter og hævelse af hænder og fødder, ansigt, øjenlåg, læber eller tunge, strube (larynx), som kan gøre det svært at trække vejret, kønsorganer, mave og tarme.

Det aktive stof i Dawnzera, donidalorsen, blokerer aktiviteten af kallikrein i plasma, hvilket hjælper med at reducere mængden af bradykinin i blodbanen og forebygger symptomer på HAE.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Dawnzera

Brug ikke Dawnzera

hvis du er allergisk over for donidalorsen eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dawnzera (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Dawnzera.

Dawnzera kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner (se punkt 4). Hvis du har en alvorlig allergisk reaktion over for Dawnzera, skal du **straks** søge lægehjælp. Symptomer kan omfatte:

- udslæt
- vejrtrækningsbesvær
- stramning i brystet
- hvesende vejrtrækning
- hævelse omkring munden
- hurtigt hjerteslag

Dawnzera er ikke beregnet til brug under et akut HAE-anfald. Hvis du oplever et gennembrudsanfald af HAE, skal du bruge din almindelige akutmedicin til at behandle det.

Børn og unge

Dawnzera anbefales ikke til børn under 12 år. Det er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Dawnzera

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Dawnzera vides ikke at påvirke andre lægemidler eller blive påvirket af andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der er begrænset information om Dawnzeras sikkerhed under graviditet og amning. For en sikkerheds skyld bør donidalsoren undgås under graviditeten.

Dette lægemiddel kan udskilles i modermælken, og det vides ikke, om dette lægemiddel kan påvirke dit barn. Din læge vil drøfte med dig, om du skal stoppe behandlingen med dette lægemiddel, mens du ammer, eller om du skal stoppe med at amme.

Din læge vil tale med dig om risici og fordele ved at bruge dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Dawnzera indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt pen, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Dawnzera

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dawnzera er en opløsning, der leveres i en fyldt pen til engangsbrug til injektion.

Hvor meget Dawnzera skal du bruge

Den anbefalede dosis er én fyldt pen én gang om måneden. Hvis du ikke har haft et anfald i en længere periode, kan din læge ændre dosen til en pen hver 2. måned.

Sådan injiceres Dawnzera

Din behandling vil blive startet og behandlet under opsyn af en læge med erfaring i behandling af patienter med HAE. Du eller en omsorgsperson kan injicere dette lægemiddel efter passende træning. En læge, apotekspersonalet eller en sygeplejerske skal vise dig, hvordan du forbereder og injicerer Dawnzera korrekt, før du bruger det første gang. Du må ikke selv foretage din injektion eller få en anden person til at foretage injektionen, før du er blevet oplært i at injicere lægemidlet.

Hvis du selv injicerer Dawnzera, eller hvis din omsorgsperson injicerer det, skal du eller din omsorgsperson nøje læse og følge de detaljerede instruktioner i “Brugsanvisningen”.

- Dawnzera skal injiceres under huden (subkutan injektion).
- Du må **ikke** injicere
 - inden for 5 cm fra navlen.
 - i hud, der er øm, har blå mærker, er rød, hård, inficeret eller misfarvet.
 - i ar eller beskadiget hud.
- Indfør nålen i fedtvævet i maven, forsiden af låret eller bagsiden af overarmen.
- Injektioner bag på overarmen må kun gives af omsorgspersoner.
- Injicér lægemidlet et nyt sted hver gang.
- Brug kun hver fyldt pen med Dawnzera én gang.

Hvis du har brugt for meget Dawnzera

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger for meget Dawnzera.

Hvis du har glemt at bruge Dawnzera

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Tag den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det. Derefter genoptages doseringen med den ordinerede doseringshyppighed (en gang månedligt eller en gang hver 2. måned) fra datoen for den sidst administrerede dosis.

Hvis du holder op med at bruge Dawnzera

Det er vigtigt, at du bliver ved med at injicere Dawnzera som anvist af din læge, selv hvis du har det bedre.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dette lægemiddel kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion (med hyppigheden **almindelig**: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer). Hvis du har en alvorlig allergisk reaktion, skal du straks **fortælle det til din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken**. Symptomerne omfatter:

- udslæt
- vejrtrækningsbesvær
- stramning i brystet

- hvæsende vejrtrækning
- hævelse omkring munden
- hurtigt hjerteslag

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende bivirkninger.

Meget almindelig (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer)

- Reaktioner på injektionsstedet. Symptomer kan omfatte rødme, ændring i hudfarve, smerter, kløe, hærdning, hæmatom (blødning under huden på injektionsstedet), blå mærker, hudafskalning, allergisk reaktion eller hævelse.
- Blodprøver, der viser leverændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den fyldte pen kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 6 uger, men ikke efter udløbsdatoen.

Hvis du opbevarer Dawnzera ved stuetemperatur, skal du skrive bortskaffelsesdatoen på den originale æske. Datoen for bortskaffelse er maksimalt 6 uger efter, at du har taget lægemidlet ud af køleskabet, og skal noteres på den plads, der er angivet på den originale karton, til opbevaring ved stuetemperatur op til 30 °C.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker følgende:

- klar hætte mangler eller ikke er fastgjort.
- udløbsdatoen (EXP) eller bortskaffelsesdatoen er overskredet.
- lægemidlet ser frosset ud, uklart, misfarvet eller indeholder partikler.
- den fyldte pen ser ud til at være beskadiget.

Lægemidlet må ikke bortskaffes med husholdningsaffald. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Dawnzera indeholder:

- Aktivt stof: donidalorsen. Hver fyldt pen indeholder 80 mg donidalorsen (som donidalorsennatrium) i 0,8 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumdihydrogenfosfat (E 339), dinatriumhydrogenfosfat (E 339), natriumklorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre (E 507) (til pH-justering), natriumhydroxid (E 524) (til pH-justering) – se punkt 2 “Dawnzera indeholder natrium”.

Udseende og pakningsstørrelser

Dawnzera er en klar, farveløs til gul injektionsvæske, opløsning i en fyldt pen.

Dawnzera fås som:

- en enkelt pakke med en fyldt pen i en æske
- en enkelt pakke med tre fyldte penne i en karton

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 Skandinavien AB
Tlf.: +46 (0) 8 545 286 60

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

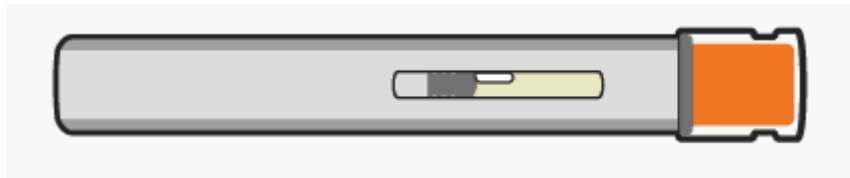
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BRUGSANVISNING

Dawnzera 80 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Denne brugsanvisning indeholder oplysninger om, hvordan **Dawnzera** injiceres med den fyldte pen.

Læs denne 'Brugsanvisning', før du begynder at bruge din fyldte pen med **Dawnzera**, og hver gang du får en ny forsyning. Der kan være nye oplysninger. Disse oplysninger er ikke en erstatning for at tale med din læge om din medicinske tilstand eller behandling. Din sundhedsperson skal vise dig eller din omsorgsperson, hvordan du skal bruge den fyldte pen med **Dawnzera** på den rigtige måde. Hvis du eller din omsorgsperson har spørgsmål, skal du tale med din læge.



Vigtige oplysninger:

- **Dawnzera** injiceres kun under huden (subkutan anvendelse).
- Hver fyldt pen indeholder 1 enkeltdosis og kan kun bruges 1 gang.
- Fjern **ikke** den klare hætte, før du er klar til at injicere **Dawnzera** (se trin 5).
- Du må **ikke** dele din fyldte pen med andre.
- Du må **ikke** bruge den fyldte pen, hvis den ser ud til at være beskadiget.

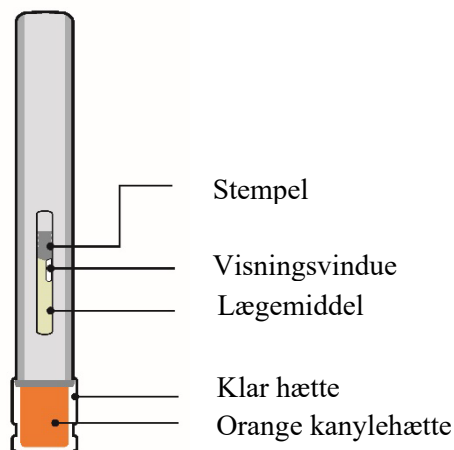
Opbevaringsoplysninger:

- Opbevar den fyldte pen i køleskabet ved 2 °C - 8 °C i den originale æske.
- Hvis det er nødvendigt, kan den fyldte pen opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i den originale æske i op til 6 uger.
- Hvis du opbevarer Dawnzera ved stuetemperatur, skal du skrive bortskaffelsesdatoen på den originale æske. Datoen for bortskaffelse er maksimalt 6 uger efter, at du har taget lægemidlet ud af køleskabet, og skal noteres på den plads, der er angivet på den originale karton, til opbevaring ved stuetemperatur op til 30 °C.
- Hvis du ikke bruger den fyldte pen, som opbevares ved stuetemperatur inden for 6 uger, skal du kassere den.
- Opbevar den fyldte pen i æsken, indtil du er klar til at bruge den.
- Opbevar **ikke** den fyldte pen med den gennemsigtige hætte fjernet.

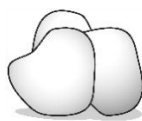
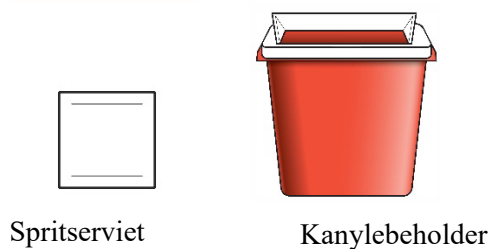
Opbevar Dawnzera utilgængeligt for børn.

Oversigt over Dawnzera

Enkeltdosis fyldt pen



Andre forsyninger (medfølger ikke)



Vatkugle eller gaze



Lille plaster

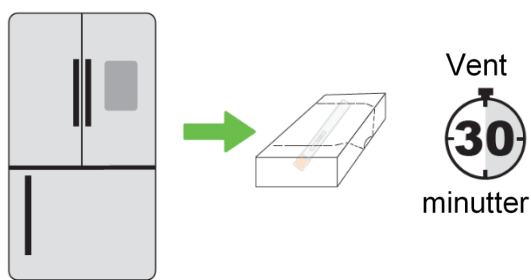
Forberedelse til injektion af Dawnzera

Trin 1 Tage pennen ud af køleskabet

a) Tag den fyldte pen ud af køleskabet.

b) **Opbevar den fyldte pen i den originale æske, og** lad den fyldte pen få stuetemperatur i 30 minutter før injektion.

c) Når en fyldt pen fra en pakke med 3 penne tages ud af køleskabet, skal **de resterende fyldte penne lægges tilbage i køleskabet** til fremtidig brug, indtil de skal bruges.



Forsøg **ikke** at fremskynde opvarmningsprocessen ved hjælp af andre varmekilder, såsom en mikrobølgeovn eller varmt vand.

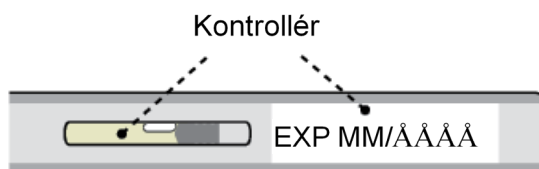
Trin 2 Efterse lægemidlet

a) Kontrollér udløbsdatoen (EXP) på pennen samt også bortskaffelsesdatoen på den originale karton, hvis lægemidlet blev opbevaret ved stuetemperatur op til 30 °C.

b) Kontrollér lægemidlet gennem visningsvinduet. **Dawnzera**-lægemidlet skal være klart og farveløst til gult. Der må ikke være partikler. Det er normalt at se luftbobler i opløsningen.

Brug **ikke** den fyldte pen, hvis:

- den klare hætte mangler eller ikke er fastgjort.
- udløbsdatoen (EXP) eller bortskaffelsesdatoen er overskredet.
- lægemidlet ser frosset ud, uklart, misfarvet eller indeholder partikler.
- den fyldte pen ser ud til at være beskadiget.



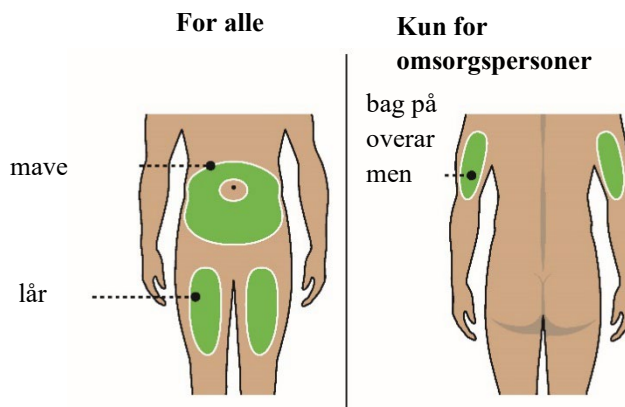
Trin 3 Vælg injektionsstedet

a) Vælg et injektionssted på maven eller forsiden af låret.

b) Kun omsorgspersoner kan vælge bagsiden af overarmen.

Du må **ikke** injicere:

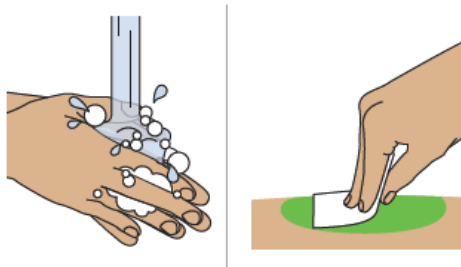
- inden for 5 cm fra navlen.
- i hud, der er øm, har blå mærker, er rød, hård, inficeret eller misfarvet.
- i ar eller beskadiget hud.
- på stedet for den forrige injektion



Trin 4 Vask hænder og rens injektionsstedet

a) Vask hænderne med sæbe og vand.

b) Rens injektionsstedet med en spritserviet i en cirkelbevægelse. Lad huden lufttørre.



Rør **ikke** ved den rensede hud før injektion.

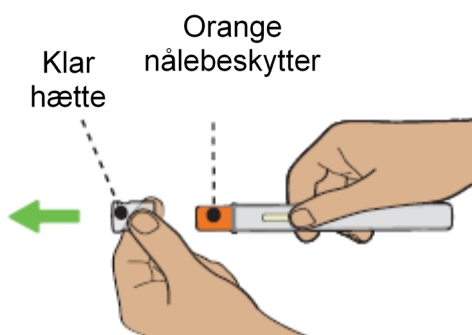
Injektion af Dawnzera

Trin 5 Fjern og bortskaf den gennemsigtige hætte

a) Hold den fyldte pen på midten med den klare hætte vendt væk fra dig.

b) Fjern den klare hætte ved at trække den lige af. Den må **ikke** vrides af. Nålen sidder inden i det orange kanyleskjold.

c) Smid den klare hætte i affaldsspanden eller kanylebeholderen.



Fjern **ikke** den klare hætte, før du injicerer.

Sæt **ikke** hættten på pennen igen.

Skub **ikke** den orange kanylehætte mod hånden eller fingeren.

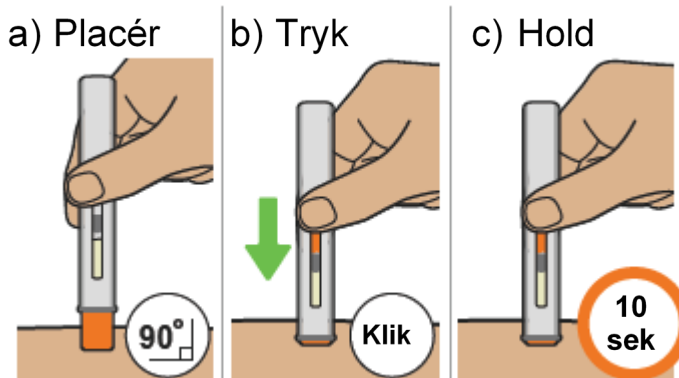
Trin 6 Begynd injektion

a) Hold den fyldte pen i 1 hånd. Hold den orange kanylehætte i en vinkel på 90 grader mod huden. Sørg for, at du kan se visningsvinduet.

b) Tryk fast og hold den fyldte pen lige mod huden. Du vil høre et klik, når injektionen starter.

Du kan måske høre et andet klik. Det er normalt. Proceduren er ikke afsluttet.

c) Hold den fyldte pen mod huden i 10 sekunder for at sikre, at hele dosen er blevet givet.



Undlad at flytte, dreje eller ændre den fyldte pens vinkel under injektionen.

Trin 7 Afslut injektion

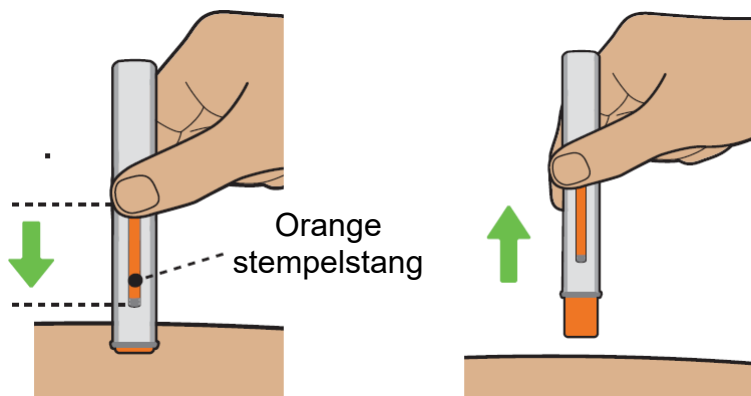
a) Kontrollér, at den orange stempelstang har bevæget sig ned og fylder hele visningsvinduet. Hvis den orange stempelstang ikke fylder visningsvinduet, har du muligvis ikke fået hele dosen. Hvis dette sker, eller hvis du har andre bekymringer, skal du kontakte din læge.

b) Fjern pennen ved at løfte den lige op. Når den fjernes fra huden, låser den orange kanylehætte på plads og dækker kanylen.

c) Der kan være en lille mængde blod eller væske, hvor du injicerede. Det er normalt.

Om nødvendigt kan du trykke en vatkugle eller gaze på området og sætte et lille plaster på.

Pennen må **ikke** genbruges.



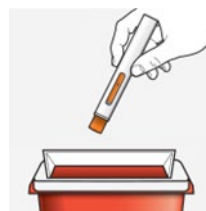
Bortskaffelse af Dawnzera

Trin 8 Kassér den fyldte pen

a) Læg den brugte pen i en kanylebeholder straks efter brug.

Smid **ikke** den brugte pen i dit husholdningsaffald.

Du må **ikke** genbruge din kanylebeholder. Den brugte pen eller den klare hætte må **ikke** genbruges.



Hvis du ikke har en kanylebeholder, kan du bruge en husholdningsbeholder, der er:

- lavet af kraftig plastik
- kan lukkes med et tætsiddende, punktursikkert låg, hvor skarpe genstande ikke kan komme ud
- opretstående og stabil under brug
- lækageresistent og
- korrekt mærket for at advare mod farligt affald i beholderen.

Når din kanylebeholder er næsten fuld, skal du følge de lokale retningslinjer for korrekt bortskaffelse af kanylebeholderen.

Der kan være lokale love om, hvordan du skal kassere brugte penne.

Du må **ikke** bortskaffe din brugte kanylebeholder i dit husholdningsaffald, medmindre dine lokale retningslinjer tillader dette. Du må **ikke** genbruge din kanylebeholder.