

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dawnzera 80 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 80 mg donidalorseeni (naatriumdonidalorseenina) 0,8 ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge värvitu kuni kollane lahus, mille pH on ligikaudu 7,4 ja osmolaalsus ligikaudu 290 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dawnzera on näidustatud päriliku angioödeemi korduvate hoogude regulaarseks profülaktiliseks raviks täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada päriliku angioödeemiga patsientide diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Donidalorseeni soovitatav algannus täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele noorukitele on 80 mg üks kord kuus subkutaanse süstena.

Kui patsiendi seisund on Dawnzera kasutamise ajal vähemalt 3 kuud olnud hästi kontrollitud (s.t hoovaba), võib kaaluda manustamisintervalli 80 mg üks kord iga 2 kuu järel.

Kliinilised andmed näitavad, et juba 1. nädalal pärast donidalorseeni algannust ilmneb hoogude määra järkjärguline vähenemine ning eeldatav maksimaalne toime avaldub 1 kuu pärast.

Patsientidel, kellel on normaalse C1-inhibiitori väärtusega (nC1-INH) pärilik angioödeem ja kellel pärast 4 ravikuud ei ole hood piisavalt vähenenud, tuleb kaaluda ravi lõpetamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Dawnzera ei ole ette nähtud päriliku angioödeemi ägedate hoogude raviks (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Patsienti või hooldajat tuleb juhendada, et kui annus on vahele jäänud, tuleb annus manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb alates viimase annuse manustamise kuupäevast jätkata manustamist ettenähtud sagedusega (üks kord kuus või üks kord iga 2 kuu järel).

Eirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja donidalseeni annust kohandada (vt lõik 5.2). Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Dawnzerat uuritud. Nendel patsientidel tohib donidalseeni kasutada ainult juhul, kui eeldatav kliiniline kasu kaalub üles riski.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja donidalseeni annust kohandada. Mõõduka või raske neerukahjustusega ega lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole Dawnzerat uuritud. Nendel patsientidel tohib donidalseeni kasutada ainult juhul, kui eeldatav kliiniline kasu kaalub üles riski.

Lapsed

Donidalseeni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses < 12 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.
Vt lõigud 4.8 ja 5.1.

Üleminek muudelt päriliku angioödeemi profülaktilistelt ravimitelt

Patsientidele, kes lähevad päriliku angioödeemi profülaktilises ravis Dawnzerale üle berotralstaadilt, C1-esteraasi inhibiitorilt või lanadelumabilt, soovitatakse järgmisi raviskeeme (tabel 1) (vt lõik 5.1).

Tabel 1. Raviskeemid patsientidele, kes lähevad Dawnzerale üle muult profülaktiliselt ravilt

Muu profülaktiline ravi	Soovitav raviskeem Dawnzerale üleminekul
Berotralstaat	Pärast Dawnzeraga ravi alustamist jätkata veel 14 päeva berotralstaadi senise annusega
C1-esteraasi inhibiitor	Pärast Dawnzeraga ravi alustamist jätkata veel 14 päeva C1-esteraasi inhibiitori senise annusega
Lanadelumab	Lanadelumabi viimane annus tuleb manustada 14 päeva enne Dawnzeraga ravi alustamist

Manustamisviis

Dawnzera on ette nähtud ainult subkutaanseks kasutamiseks.

Dawnzera tuleb manustada subkutaanse süstena kõhupiirkonda, reie ülaossa või (ainult siis, kui manustab hooldaja) õlavarre tagaossa. Soovitav on süstekohta vahetada.

Dawnzerat ei tohi süstida piirkondadesse, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav, kõva, infitseerunud või värvust muutnud.

Kui arst peab seda sobivaks, võib patsient või hooldaja pärast õige subkutaanse süstimise tehnika väljaõppe saamist Dawnzerat ise süstida. Pen-süstliga manustamise põhjalikud juhised on pakendi infolehes ja kasutusjuhendis.

Ettevalmistamise lisajuhised ja ettevaatusabinõud käsitlemisel vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus, sealhulgas anafülaksia

On täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksia (vt lõik 4.8). Raske ülitundlikkusreaktsiooni korral tuleb donidalorseeni manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide nähtudest ja sümptomitest ning juhendada, et tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb viivitamata arsti poole pöörduda ja donidalorseeni kasutamine lõpetada.

Üldine

Dawnzera ei ole ette nähtud päriliku angioödeemi ägedate hoogude raviks. Päriliku angioödeemi ägeda hoo korral tuleb alustada individuaalset ravi heakskiidetud päästeravimiga.

Andmed donidalorseeni kasutamise kohta normaalse C1-INH-ga päriliku angioödeemiga patsientidel on piiratud (vt lõik 5.1). Patsientidel, kellel on normaalse C1-INH-ga pärilik angioödeem ja mutatsioonid, mis ei ole seotud kallikreiini-kinini süsteemiga (KKS), ei teki eeldatavasti ravivastust Dawnzerale.

Vastavalt kehtivatele päriliku angioödeemi ravijuhistele on soovitatav võimaluse korral teha geeniuuring ja lõpetada ravi, kui kliinilist ravivastust ei teki (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Donidalorseeniga ei ole kliinilisi ravimite koostoimete uuringuid läbi viidud. *In vitro* uuringud näitavad, et donidalorseen ei ole transporterite substraat ega inhibiitor, ei anna koostoimeid ulatuslikult plasmavalkudega seonduvate toimeainetega ega ole tsütokroom P450 (CYP) ensüümide substraat ega inhibiitor/indutseerija. Eeldatavasti ei tekita donidalorseen transporterite, plasmavalkudega seonduvate või CYP-ensüümide vahendatud koostoimeid ravimitega ega ole neist ise mõjutatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Donidalorseeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed).

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida donidalorseeni kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et donidalorseen/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mittealustamine donidalorseeniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kliinilised andmed selle ravimi toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Hiirmudelites donidalorseen viljakust ja varajast embrüonaalset arengut ei mõjutanud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dawnzera ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Patsientidel, keda raviti 80 mg donidalorseeniga iga 4 nädala järel, olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed süstekoha reaktsioonid (24,4%).

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes saadud andmed donidalorseeniga seotud kõrvaltoimete kohta on esitatud allolevas tabelis.

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Donidalorseeni kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (sh anafülaksia)	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid ^a	Väga sage
Uuringud	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ^b	Väga sage

^a Süstekoha reaktsioonide hulka kuuluvad ka erüteem, värvuse muutus, valu, sügelus, induratsioon, hematoom, verevalumid, ketendus, ülitundlikkus ja turse.

^b Peamiselt kerged ja enamastialaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) väärtused.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus, sealhulgas anafülaksia

Kliinilistes uuringutes teatati anafülaksiana avaldunud tõsisest ülitundlikkusreaktsioonist ühel patsiendil. Sümptomiteks olid generaliseerunud lööve, düspnoe, rindkerevalu ja perioraalne turse (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Topeltpimedate platseebokontrolliga uuringute ajal täheldati süstekoha reaktsioone. Kõik süstekoha reaktsioonid olid mittetõsised, raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja üldjuhul taandusid aja jooksul. Mõnel patsiendil püsisid sellised süstekoha reaktsioonid nagu süstekoha erüteem, süstekoha sügelus ja süstekoha värvuse muutus kaks päeva või kauem. Ühel patsiendil, kes sai vastavalt uuringuplaanile suuremaid annuseid kui ravimiteabe järgi ette nähtud, põhjustas süstekoha värvuse muutus ravi alalise lõpetamise.

Lapsed

Donidalseeni ohutust hinnati topeltpimedes platseebokontrolliga kliinilises uuringus alamrühmal, kuhu kuulus 7 noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat. Nendel noorukitel oli ohutusprofiil sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teavet üleannustamise võimalike nähtude ja sümptomite kohta ei ole. Kui sümptomid peaksid tekkima, on soovitatav sümptomaatiline ravi. Antidooti ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised ained, päriliku angioödeemi raviks kasutatavad ained, ATC-kood: B06AC09.

Toimemehhanism

Donidalseen on 2'-O-metoksüetüül-modifitseeritud antisenss-oligonukleotiid (ASO), mis on konjugeeritud triantennaarse N-atsetüülgalaktosamiini (GalNAc₃) rühmaga, mis selektiivse seondumise teel prekallikreiini (PKK) mRNA-ga põhjustab ribonukleas H1 (RNAas H1) vahendatud PKK mRNA lagunemist, mille tulemusel väheneb valgu PKK tootmine. PKK on plasma kallikreiini eelensüüm, mille toimel vabaneb tugev vasodilataator bradükiniin, mis põhjustab pärilikule angioödeemile omast põletikku ja turset.

Farmakodünaamilised toimed

Uuringus 1, 24-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedes platseebokontrolliga uuringus täiskasvanutel ja lastel (≥ 12 aastat), kellel oli I või II tüüpi pärilik angioödeem (vt kliinilist efektiivsust ja ohutust allpool), täheldati plasmas PKK kontsentratsioonide vähenemist. Pärast ravi donidalseeni annusega 80 mg iga 4 nädala järel ja iga 8 nädala järel näitas PKK minimaalsete plasmakontsentratsioonide keskmine protsentuaalne muutus algtasemest 24. nädalani vähenemist vastavalt 73% ja 47% vs. platseeborühmas 2%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Dawnzera efektiivsust patsientidel angioödeemi hoogude ennetamisel uuriti uuringus 1.

Uuring 1: OASIS-HAE

Uuringus 1 osales 90 täiskasvanut ja last (≥ 12 aastat) (48 naissoost ja 42 meessoost), kellel oli 8-nädalase sissejuhatava perioodi jooksul vähemalt 2 uuri ja kinnitatud haigushoogu ning kes said vähemalt 1 annuse uuritavat ravimit. Lapspatsiendid olid 7 noorukit vanuses 12 aastat ja vanemad; lisaks hõlmas uuring 2 eakat patsienti (≥ 65 aastat); 3 patsiendi kehakaal oli algtasemel < 50 kg, neist 2 olid noorukid (vt ka lõik 5.2). Suhtega 2 : 1 randomiseeriti patsiendid ühte kahest rühmast: saama uuringuravi kas üks kord iga 4 nädala järel või üks kord iga 8 nädala järel. Igas rühmas randomiseeriti patsiendid suhtega 3 : 1 saama kas Dawnzerat 80 mg või vastavas mahus platseebot. Analüüsimiseks kaks platseebot saanud rühma liideti. Enne uuringuga liitumist tuli patsientidel päriliku angioödeemi muu profülaktiline ravi katkestada, kuid kõigil patsientidel oli päriliku angioödeemi ägedate hoogude puhul lubatud kasutada päästeravimeid.

93%-l patsientidest oli I tüüpi pärilik angioödeem ja 7%-l oli II tüüpi pärilik angioödeem. 52%-l patsientidest oli anamneesis kõri angioödeem ja 18% patsientidest said enne uuringusse kaasamist profülaktilist ravi. Prospektiivse sissejuhatava perioodi jooksul oli päriliku angioödeemi hoogude keskmine määr (hoogude määr algtasemel) 3,33 (SD 2,086) hoogu 4 nädala jooksul ja 69%-l patsientidest täheldati hoogude määra > 2 hoogu 4 nädala jooksul.

Iga 4 või 8 nädala järel manustatud donidalseen vähendas platseeboga võrreldes statistiliselt oluliselt päriliku angioödeemi hoogude määra (uuri ja kinnitatud päriliku angioödeemi hoogude arv 4 nädala kohta). Dawnzera ravirühmades täheldati kogu raviperioodi jooksul püsivat ravivastust donidalseenile koos päriliku angioödeemi hoogude määra keskmise vähenemisega võrreldes algtasemega.

Tabel 3. Efektiivsuse esmased ja teisesed tulemusnäitajad (analüüsi koguvalim)

Tulemusnäitaja statistika	Platseebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg iga 4 nädala järel (N = 45)	Dawnzera 80 mg iga 8 nädala järel (N = 23)
HAE hoogude määr 4 nädala kohta algtasemest 24. nädalani*			
Vähimruutude meetodil leitud keskmine (95% CI) hoogude määr	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% vähenemine (95% CI) võrreldes platseeboga		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
Waldi hii-ruut analüüsi p-väärtus		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
HAE hoogude määr 4 nädala kohta 4. nädalast 24. nädalani			
Vähimruutude meetodil leitud keskmine (95% CI) hoogude määr alates teisest annusest (4. nädal)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% vähenemine (95% CI) võrreldes platseeboga alates teisest annusest (4. nädal)		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
Waldi hii-ruut analüüsi p-väärtus		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
Mõõdukate või raskete[†] HAE hoogude määr 4 nädala kohta 4. nädalast 24. nädalani			
Vähimruutude meetodil leitud keskmine (95% CI) mõõdukate või raskete hoogude määr alates teisest annusest (4. nädal)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% vähenemine (95% CI) võrreldes platseeboga alates		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)

Tulemusnäitaja statistika	Platseebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg iga 4 nädala järel (N = 45)	Dawnzera 80 mg iga 8 nädala järel (N = 23)
teisest annusest (4. nädal)			
Waldi hii-ruut analüüsi p-väärtus		< 0,001 [‡]	SEO
Päästeravi vajanud HAE hood 4 nädala jooksul 4. nädalast 24. nädalani			
Vähimruutude meetodil leitud keskmine (95% CI) päästeravi vajanud HAE hoogude määr alates teisest annusest (4. nädal)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% vähenemine (95% CI) võrreldes platseeboga alates teisest annusest (4. nädal)		−92 (−97; −77)	−67 (−85; −29)
Waldi hii-ruut analüüsi p-väärtus		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); HAE = pärilik angioödeem (*hereditary angioedema*); N = konkreetse ravirühma patsientide arv; SEO = statistiliselt ebaoluline.

* Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja = uurija kinnitatud päriliku angioödeemi hoogude ajaliselt normaliseeritud määra võrdlus 4 nädala kohta Dawnzera 80 mg (iga 4 nädala järel) rühmas ja platseeborühmas algtasemest 24. nädalani.

† Mõõdukas: kerge kuni mõõdukas piiratus tegevustes, vajalik mõningane abi; raske: märkimisväärne piiratus tegevustes, vajalik abi.

‡ Statistiliselt oluline.

Iga 4 nädala järel manustamise rühmas täheldati 4 noorukil (vanuses 12 kuni 17 aastat) 0-nädalast 24. nädalani päriliku angioödeemi hoogude ajaliselt normaliseeritud määra (4 nädala kohta) 97,1% vähenemist (95% CI: −106,26%, −88,01%) võrreldes algtasemega (sissejuhatava perioodiga).

Uuringuplaanis määratletud teised tulemusnäitajad hõlmasid veel uuringuravimile ravivastusega osalejate osakaalu ja patsientide protsenti, kelle angioödeemi aktiivsus oli hästi kontrolli all. Patsientide osakaal, kellel 4. nädalast 24. nädalani vähenes päriliku angioödeemi hoogude määr algtasemega võrreldes $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ ja 100% (hoovaba), oli Dawnzera ravirühmas iga 4 nädala järel 80 mg saanute rühmas vastavalt 93%, 82%, 62% ja 53% ning iga 8 nädala järel 80 mg saanute rühmas vastavalt 83%, 65%, 48% ja 35% vs. platseeborühmas vastavalt 27%, 18%, 9% ja 9%.

Patsientide arv, kellel oli 24. nädalal haigus angioödeemi kontrolltesti (Angioedema Control Test, AECT) skoori ≥ 10 põhjal hästi kontrolli all, oli Dawnzera ravirühmas iga 4 nädala järel 80 mg saanute rühmas 41 (91%) ja iga 8 nädala järel 80 mg saanute rühmas 17 (74%) vs. platseeborühmas 9 (41%).

Terviseiga seotud elukvaliteet

Angioödeemiga seotud elukvaliteedi küsimustiku (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL) üldskooris täheldati Dawnzera ravirühmades platseeboga võrreldes paranemist. Kliiniliselt oluliseks paranemiseks peetakse 6-punktilist vähenemist. 24. nädala AE-QoL-i üldskoori põhjal oli Dawnzera ravirühmas vähimruutude meetodil leitud keskmine muutus algtasemega võrreldes iga 4 nädala järel 80 mg saanute rühmas −24,8 ($p < 0,001$) ja iga 8 nädala järel 80 mg saanute rühmas −19,9 vs. platseeborühmas −6,2.

Uuring 2: OASISplus

Kuni kolm aastat kestnud avatud jätku-uuringus (uuring 2) said kokku 147 täiskasvanut ja last (≥ 12 aastat), kellel oli I või II tüüpi pärilik angioödeem, vähemalt 1 annuse Dawnzerat. Neist 83 patsienti olid eelnevalt uuringus 1 saanud Dawnzerat või platseebot ja nad kaasati üleviidute

rühma. Patsiendid, keda üle ei viidud ($n = 64$), said sissejuhataval perioodil edasi oma varasemat päriliku angioödeemi profülaktilist ravi (berotralstaat, C1-esteraasi inhibiitorid või lanadelumab), järgides konkreetse ravimi poolväärtusajal põhinevat soovitatavat raviskeemi (vt lõik 4.2).

Avatud jätku-uuringu üleviidud patsientide rühm (uuringust 1 üle viidud patsiendid, $n = 83$)

Pärast 52-nädalast ravi Dawnzeraga täheldati patsientidel päriliku angioödeemi hoogude esinemissageduse keskmist püsivat 93% langust võrreldes algtasemega (0,22 vs. 3,42 hoogu 4 nädala kohta), AECT skooride järgi hästi kontrollitud haigusega patsientide protsent suurenes iga 4 nädala järel ravi saanute rühmas 20,3%-lt 91,3%-ni ning iga 8 nädala järel ravi saanute rühmas 41,7%-lt 100,0%-ni, samuti paranesid 24. nädalal AE-QoL skoorid.

Mitteüleviidud patsientide rühm (patsiendid, kes eelnevalt kasutasid muid päriliku angioödeemi pikaajalisi profülaktilisi ravimeid, $n = 64$)

Lanadelumabilt, berotralstaadilt või C1-esteraasi inhibiitorilt Dawnzerale üleminekul ei täheldatud päriliku angioödeemi hoogude esinemissageduse suurenemist, kusjuures keskmised esinemissagedused vähenesid 52. nädalaks 66,1% (95% CI: -79,69; -52,55), AECT skooride järgi hästi kontrollitud haigusega patsientide koguprotsent suurenes 16. nädalaks 66,7%-lt 93,0%-ni ja AE-QoL skoorid näitasid olulist vähenemist kõigis rühmades.

Uuring 3: II faasi uuring, kuhu kaasati normaalse C1-INH-ga päriliku angioödeemiga patsiendid

II faasi uuringus 3 oli avatud raviga rühm normaalse C1-INH-ga päriliku angioödeemiga patsientidele. See hõlmas 3 täiskasvanud patsienti, kes said 80 mg donidalorseeni iga 4 nädala järel kuni 16 nädala jooksul. Ühelgi neist patsientidest ei olnud XII faktori, plasminogeeni ega angiopoietiin-1 geeni kindlaks tehtud mutatsiooni ja ainult ühel oli positiivne perekondlik anamnees.

Kolmel normaalse C1-INH-ga päriliku angioödeemiga patsiendil vähenes päriliku angioödeemi hoogude määr raviperioodi jooksul kokku 76%. Päriliku angioödeemi hoogude keskmine määr vähenes sissejuhatava perioodi algtasemest kuni 16. nädalani 4,23 hoolet 4 nädala kohta 1,52 hooni 4 nädala kohta. Üks patsient oli hoovaba alates 1. nädalast kuni ravi lõpuni. Samal ajal paranes elukvaliteet.

Pärast donidalorseeni 80 mg annuse igakuist manustamist täheldati kõigil kolmel normaalse funktsionaalse ja antigeense C1-inhibiitoriga päriliku angioödeemiga patsiendil uurija kinnitatud angioödeemihoogude igakuise määra vähenemist.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehi (*anti-drug antibodies*, ADA) tuvastati sageli. Ravimivastased antikehad ei mõjutanud maksimaalseid plasmakontsentratsioone, aga suurendasid minimaalseid plasmakontsentratsioone. Tõendeid ravimivastaste antikehade mõju kohta farmakodünaamikale, efektiivsusele ega ohutusele ei täheldatud, kuid lõplike järelduste tegemiseks on andmeid liiga vähe.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Dawnzeraga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta päriliku angioödeemi korduvate hoogude profülaktilise ravi korral. Vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Donidalorseeni farmakokineetilisi omadusi hinnati pärast mitme annuse subkutaanset manustamist tervetele uuringus osalejatele iga 4 nädala järel ja päriliku angioödeemiga patsientidele iga 4 nädala või iga 8 nädala järel.

Pärast donidalorseeni subkutaanseid annuseid vahemikus 20...80 mg suurenes donidalorseeni ekspositsioon (kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC)) tervetel vabatahtlikel annusest sõltuvalt, kuid oli kogu annusevahemikus suurem kui annusega proportsionaalne.

Populatsiooni hinnanguline (geomeetriline keskmine) tasakaaluseisundi maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{max,ss}$), minimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{trough,ss}$) ja plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala manustamisintervalli jooksul ($AUC_{\tau,ss}$) on esitatud tabelis 4. Pärast korduvat manustamist iga 4 nädala järel ei täheldatud C_{max} -i ja AUC põhjal donidalorseeni akumulereerumist plasmas.

Tabel 4. Simuleeritud farmakokineetiliste parameetrite kokkuvõte populatsioonifarmakokineetika analüüsist pärast päriliku angioödeemiga patsientidele donidalorseeni manustamist tasakaalukontsentratsioonil annuses 80 mg iga 4 nädala järel või 80 mg iga 8 nädala järel

Farmakokineetilised parameetrid (geomeetriline keskmine)	Donidalorseen	
	80 mg iga 4 nädala järel	80 mg iga 8 nädala järel
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5240	5210

$AUC_{\tau,ss}$ = tasakaaluseisundi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala manustamisintervalli jooksul; $C_{max,ss}$ = maksimaalne plasmakontsentratsioon tasakaaluseisundis; $C_{trough,ss}$ = minimaalne plasmakontsentratsioon tasakaaluseisundis

Imendumine

Populatsiooni hinnangute põhjal kulub subkutaanselt manustatud donidalorseeni imendumisel maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni ligikaudu 2,5 tundi.

Jaotumine

Pärast subkutaanset manustamist jaotub donidalorseen eeldatavasti peamiselt maksa ja neerukoode. Populatsiooni hinnanguline näiline jaotusruumala tsentraalses (V_c/F) ja perifeerses (V_p/F) kambris oli vastavalt 69,8 l ja 1840 l. *In vitro* seondub donidalorseen ulatuslikult inimese plasmavalkudega (> 98% seonduvus).

Biotransformatsioon

Donidalorseen metaboliseerub maksas endo- ja eksonukleasid vahendusel erineva suurusega lühikesteks oligonukleotiidi fragmentideks.

Eritumine

Populatsiooni hinnanguline donidalorseeni lõpliku eritumise poolväärtusaeg tüüpilisel päriliku angioödeemiga patsiendil on ligikaudu 1 kuu.

Tervetel uuringus osalejatel oli 24 tunni jooksul uriiniga eritunud muutumatu ASO keskmine fraktsioon vähem kui 1% manustatud annusest. Linkeriga seotud metaboliidid vabanevad vereringesse minimaalselt ja erituvad seejärel kiiresti uriini või roojaga.

Eirühmad

Populatsioonifarmakokineetika ja -farmakodünaamika analüüsid ei näidanud donidalorseeni farmakokineetikas ega farmakodünaamikas vanuse (12 kuni 74 aastat), soo, kerge neerukahjustuse ($eGFR \geq 60$ kuni < 90 ml/min/1,73 m²) ega kerge maksakahjustuse (üldbilirubiin $\leq 1 \times$ ULN) ja

ASAT > 1 × ULN või üldbilirubiin > 1...1,5 × ULN ja mis tahes ASAT) põhjal kliiniliselt olulisi erinevusi. Seoses kehakaaluga olid donidalseeni AUC eeldatavad väärtused kehakaalu vahemikus 30...40 kg > 17 500 ng·h/ml, vahemikus 40...50 kg > 10 000 ng·h/ml ja vahemikus 50...60 kg ligikaudu 10 000 ng·h/ml. Patsientidel kehakaaluga > 60 kg olid vastavad väärtused < 7500 ng·h/ml. Donidalseeni ei ole uuritud patsientidel, kellel on mõõdukas või raske neerukahjustus, lõppstaadiumis neeruhaigus või mõõdukas või raske maksakahjustus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensus

Kuuekuulises kartsinogeensuse uuringus transgeensete (Tg.rasH2) hiirtega ei suurendanud donidalseeni (5, 10, 20 või 60 mg/kg) ega näriliste-spetsiifilise surrogaadi (10 mg/kg) subkutaanne manustamine üks kord iga 2 nädala järel pahaloomuliste kasvaja tekkemise riski, mis viitab kartsinogeensuse riski puudumisele inimesel.

Genotoksilisus

Donidalseen oli genotoksilisuse *in vitro* (bakteriaalne pöördmutatsioon, kromosoomide aberratsioon Hiina hamstri kopsurakkudes) ja *in vivo* (hiire luuüdi mikrotuum) testides negatiivne.

Tiinus, laktatsioon ja viljakus

Donidalseeni (0, 5, 10 või 20 mg/kg nädalas) või näriliste aktiivse PKK inhibiitori (5 mg/kg nädalas) subkutaanne manustamine hiirtele ülepäeviti kogu tiinuse ajal ja igal nädalal kogu laktatsiooni ajal ei avaldanud pre- ja postnataalse arengule kahjulikku mõju.

Hiire pre- ja postnataalse arengu uuringus suurenesid donidalseeni kontsentratsioonid lakteerivate hiirte piimas annustega ≥ 10 mg/kg nädalas annusest sõltuvalt, kuid need donidalseeni kontsentratsioonid piimas olid kudedes täheldatud kontsentratsioonidest > 3000 korda väiksemad. Kuigi emase hiire piimas tuvastati donidalseen, ei eeldatud järglaste süsteemset kokkupuudet, kuna donidalseen suu kaudu ei imendu.

Loomkatsetes ei avaldanud hiirte kombineeritud fertiilsuse ja embrüofetaalse toksilisuse uuringus donidalseeni või farmakoloogiliselt aktiivse näriliste-spetsiifilise surrogaadi manustamine toimet isas- ega emasloomade viljakusele ega embrüo/loote arengule.

Donidalseeni (0, 1, 4 või 10 mg/kg nädalas) või näriliste prekallikreiini (PKK) aktiivse inhibiitori (4 mg/kg nädalas) subkutaanne manustamine isas- ja emashiirtele enne paaritumist ja paaritumise ajal igal nädalal ning edasi emasloomadele organogeneesi perioodil ülepäeviti ei avaldanud kahjulikku toimet viljakusele, tiinusele ega embrüo/loote arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdiveinikfosfaat (E 339)

Dinaatriumvesinikfosfaat (E 339)

Naatriumkloriid

Süstevesi

Vesinikkloriidhape (E 507) (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdrosiid (E 524) (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Toatemperatuuril (kuni 30 °C) võib Dawnzerat säilitada originaalkarbis ühe maksimaalselt 6-nädalase perioodi jooksul, kuid mitte kauem kui kõlblikkusaja lõpuni.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida pen-süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,8 ml steriilset lahust ühekordselt kasutatavas I tüüpi klaasist süstlis, mille külge on kinnitatud roostevabast terasest nõel ja millel on jäik nõelakaitse ja silikoonitud klorobutüülastomeerist kolvikork. Täidetud esmane konteiner ja pen-seade on kokku pandud pen-süstliks, mis on märgistatud ja pakendatud läbipaistmatusse vaheseinaga karpi, et pen-süstel püsiks paigal ja oleks valguse eest kaitstud.

Pakendis on üks pen-süstel või kolm pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile ja/või hooldajale õpetada, kuidas Dawnzerat õigesti ette valmistada ja manustada (vt kasutusjuhend).

- Üheannuseline pen-süstel tuleb 30 minutit enne süstimist külmkapist välja võtta, et see soojeneks toatemperatuurini. Teisi soojendamise viise ei tohi kasutada.
- Enne kasutamist tuleb pen-süstlit visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kollane. Kui lahus paistab olevat külmunud, ei tohi seda süstida. Kui enne manustamist täheldatakse hägusust, tahkeid osakesi või värvuse muutust, ei tohi pen-süstlit kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dawnzera 80 mg süstelahus pen-süstlis
donidalseen

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 80 mg donidalseeni (naatriumdonidalseenina) 0,8 ml lahuses

3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaat (E 339), dinaatriumvesinikfosfaat (E 339), naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (E 507), naatriumhüdrosiid (E 524). Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel

3 pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne.

Avada siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) ühe maksimaalselt 6-nädalase perioodi jooksul.

Hävitamise kuupäev: _____

Hoida pen-süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/2001/001 (ühe pen-süstliga pakend)

EU/1/25/2001/002 (kolme pen-süstliga pakend)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Dawnzera

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dawnzera 80 mg süstevedelik
donidalorseen
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dawnzera 80 mg süstelahus pen-süstlis donidalorseen

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dawnzera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dawnzera kasutamist
3. Kuidas Dawnzerat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dawnzerat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dawnzera ja milleks seda kasutatakse

Dawnzera on ravim, mida nimetatakse antisenss-oligonukleotiidi inhibiitoriks. Selle toimeaine on donidalorseen. Seda kasutatakse päriliku angioödeemiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel angioödeemihoogude ennetamiseks.

Pärilik angioödeem on pärilik haigus, mille puhul veres ei ole piisavalt C1 inhibiitoriks nimetatavat valku või C1 inhibiitor ei toimi korralikult. Selle tõttu on veres liiga palju plasma kallikreiini, mis omakorda toodab rohkem ainet, mida nimetatakse bradükiniiniks. Suur bradükiniinisisaldus põhjustab veresoonte laienemist ja vedeliku lekkimist ümbritsevasse koesse, mille tõttu tekivad pärilikule angioödeemile omased tursehood. Sümptomid võivad olla kõhuvalu ning käte ja jalgade, näo, silmalaugude, huulte või keele või kõri turse (mis võib raskendada hingamist), suguelundite, mao ja soolte turse.

Dawnzera toimeaine donidalorseen blokeerib plasma kallikreiini aktiivsust, mis aitab vähendada bradükiniinisisaldust veres ja takistab päriliku angioödeemi sümptomite teket.

2. Mida on vaja teada enne Dawnzera kasutamist

Dawnzerat ei tohi kasutada,

kui olete donidalorseeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dawnzera kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Dawnzera võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone (vt lõik 4). Kui teil tekib Dawnzera suhtes raske allergiline reaktsioon, otsige **viivitamatult** erakorralist arstiabi. Sümptomid võivad olla:

- lööve,
- hingamisraskused,
- pitsitustunne rinnus,
- vilistav hingamine,
- suuümbruse turse,
- kiirenenud südamelöögid.

Dawnzera ei ole ette nähtud kasutamiseks päriliku angioödeemi ägeda hoo ajal. Kui teil tekib ravi ajal päriliku angioödeemi äge hoog, tuleb teil selle raviks kasutada oma tavalist päästeravimit.

Lapsed ja noorukid

Dawnzerat ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel. Selles vanuserühmas ei ole ravimit uuritud.

Muud ravimid ja Dawnzera

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teadaolevalt ei mõjuta Dawnzera teisi ravimeid ja teised ravimid ei mõjuta Dawnzerat.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Andmed Dawnzera ohutuse kohta raseduse ja rinnaga toitmise ajal on piiratud. Ettevaatusena on parem vältida donidalorseeni kasutamist raseduse ajal.

Ravim võib erituda rinnapiima ja ei ole teada, kas see ravim võib mõjutada teie last. Arst arutab teiega, kas lõpetada rinnaga toitmise ajaks ravi selle ravimiga või lõpetada rinnaga toitmine.

Arst arutab teiega selle ravimi kasutamisega seotud riske ja kasu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Dawnzera sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi pen-süstlis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Dawnzerat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Dawnzera on ühekordselt kasutatavas pen-süstlis olev süstelahus.

Kui palju Dawnzerat kasutada

Soovitav annus on üks pen-süstel üks kord kuus. Kui teil ei ole pikka aega hoogu olnud, võib arst annust muuta, nii et saate ühe pen-süstli iga 2 kuu järel.

Kuidas Dawnzerat süstida

Teie ravi alustab ja jälgib päriliku angioödeemiga patsientide ravis kogenud arst. Pärast vajalikku väljaõpet võite seda ravimit süstida ise või teid võib süstida hooldaja. Enne kui kasutate Dawnzerat esimest korda, peab arst, apteeker või meditsiiniõde teile näitama, kuidas seda korralikult ette valmistada ja süstida. Ärge süstige ennast ega kedagi teist enne, kui teile on õpetatud, kuidas ravimit süstida.

Kui süstite Dawnzerat ise või kui seda süstib teile hooldaja, tuleb teil või teie hooldajal hoolikalt läbi lugeda kasutusjuhendis olevad üksikasjalikud juhised ja neid järgida.

- Dawnzera tuleb süstida naha alla (subkutaanselt).
- **Ärge** süstige:
 - nabale lähemale kui 5 cm;
 - kohtadesse, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav, kõva, nakatunud või värvust muutnud;
 - armidesse ega kahjustatud nahka.
- Sisestage nõel kõhu, reie esiosa või õlavarre tagaosas rasvkoesse.
- Õlavarre tagaossa tohib süstida ainult hooldaja.
- Süstige ravim iga kord eri kohta.
- Kasutage iga Dawnzera pen-süstlit ainult üks kord.

Kui te kasutate Dawnzerat rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kasutanud liiga palju Dawnzerat, teatage sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Kui te unustate Dawnzerat kasutada

Ärge kasutage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral vahele.

Manustage vahelejäanud annus niipea, kui see teile meelde tuleb. Seejärel jätkake manustamist alates viimase annuse manustamise kuupäevast ettenähtud sagedusega (üks kord kuus või üks kord iga 2 kuu järel).

Kui te lõpetate Dawnzera kasutamise

Tähtis on süstida Dawnzerat nii, nagu arst teile määras, isegi kui te tunnete ennast paremini.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

See ravim võib põhjustada rasket allergilist reaktsiooni (**sage**: võib tekkida kuni 1 inimesel 10st). Kui teil tekib raske allergiline reaktsioon, **teatage sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele**. Sümptomid on järgmised:

- lööve,
- hingamisraskused,
- pitsitustunne rinnus,
- vilistav hingamine,
- suuümbruse turse,
- kiirenenud südamelöögid.

Kui märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest, teatage sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Süstekoha reaktsioonid. Sümptomid võivad olla punetus, naha värvuse muutus, valu, sügelus, kõvastumine, hematoom (nahaalune veritsus süstekohal), verevalum, naha ketendus, allergiline reaktsioon või turse.
- Muutused maksas, mida näitavad vereanalüüsid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dawnzerat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast lühendit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida pen-süstlit välispakendis valguse eest kaitstult.

Pen-süstlit võib säilitada toatemperatuuril (kuni 30 °C) ühe 6-nädalase perioodi jooksul, kuid mitte kauem kui kõlblikkusaja lõpuni.

Kui hoiate Dawnzerat toatemperatuuril, kirjutage originaalkarbile kuupäev, mil ravim tuleb hävitada. Hävitamise kuupäev võib olla maksimaalselt 6 nädalat pärast ravimi külmkapist väljavõtmist ja ravimi säilitamisel toatemperatuuril (kuni 30 °C) tuleb see kuupäev märkida originaalkarbile selleks ette nähtud kohta.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate järgnevat:

- läbipaistev kork puudub või ei ole kinnitatud;
- kõlblikkusaeg (EXP) või hävitamise kuupäev on möödas;
- ravim näib olevat külmunud, hägune, värvust muutnud või sisaldab tahkeid osakesi;
- pen-süstel paistab olevat kahjustatud.

Ärge visake ravimeid olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dawnzera sisaldab

- Toimeaine on donidalorseen. Üks pen-süstel sisaldab 80 mg donidalorseeni (naatriumdonidalorseenina) 0,8 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumdiveinikfosfaat (E 339), dinaatriumvesinikfosfaat (E 339), naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape (E 507) (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (E 524) (pH reguleerimiseks) – vt lõik 2, „Dawnzera sisaldab naatriumi“.

Kuidas Dawnzera välja näeb ja pakendi sisu

Dawnzera on selge värvitu kuni kollane süstelahus pen-süstlis.

Dawnzera on müügil

- üksikpakendis, mis sisaldab ühte pen-süstlit karbis või
- üksikpakendis, mis sisaldab kolme pen-süstlit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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.
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Österreich

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

España

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

Polska

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

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.
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

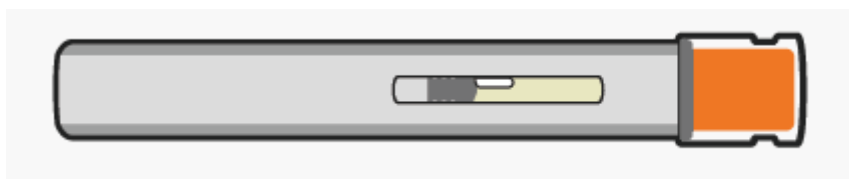
<----->

KASUTUSJUHEND

Dawnzera 80 mg süstelahus pen-süstlis

See kasutusjuhend sisaldab teavet **Dawnzera** süstimise kohta pen-süstliga.

Lugege kasutusjuhend läbi, enne kui alustate Dawnzera pen-süstli kasutamist ja iga kord, kui olete välja ostnud uue retsepti. Teavet võidakse uuendada. See teave ei asenda tervishoiutöötaja nõuandeid teie haiguse või ravi kohta. Teie tervishoiutöötaja peab teile või teie hooldajale näitama, kuidas **Dawnzera** pen-süstlit õigesti kasutada. Kui teil või teie hooldajal on küsimusi, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.



Tähtis teave!

- **Dawnzerat** tohib süstida ainult naha alla (subkutaanselt).
- Igas pen-süstlis on üks annus ja seda tohib kasutada ainult üks kord.
- **Ärge** eemaldage läbipaistvat korki enne, kui olete valmis **Dawnzerat** süstima (vt 5. etapp).
- **Ärge** andke oma pen-süstlit kellelelgi teisele.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see paistab olevat kahjustatud.

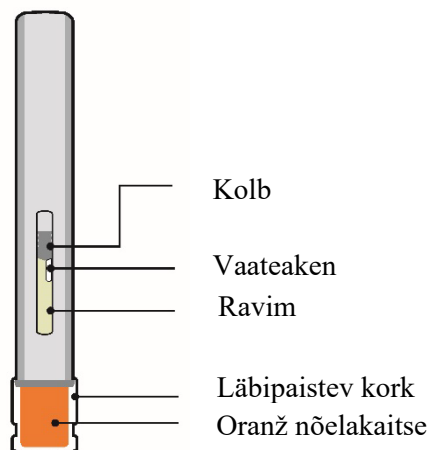
Säilitamine

- Hoidke pen-süstlit originaalkarbis külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Vajadusel võib originaalkarbis pen-süstlit hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 6 nädalat.
- Kui hoiate Dawnzerat toatemperatuuril, kirjutage originaalkarbile kuupäev, mil ravim tuleb hävitada. Hävitamise kuupäev võib olla maksimaalselt 6 nädalat pärast ravimi külmkapist väljavõtmist ja ravimi säilitamisel toatemperatuuril (kuni 30 °C) tuleb see kuupäev märkida originaalkarbile selleks ette nähtud kohta.
- Kui te ei kasuta toatemperatuuril hoitud pen-süstlit 6 nädala jooksul, hävitage see.
- Hoidke pen-süstlit kuni kasutamiseni karbis.
- **Ärge** hoidke pen-süstlit ilma läbipaistva korgita.

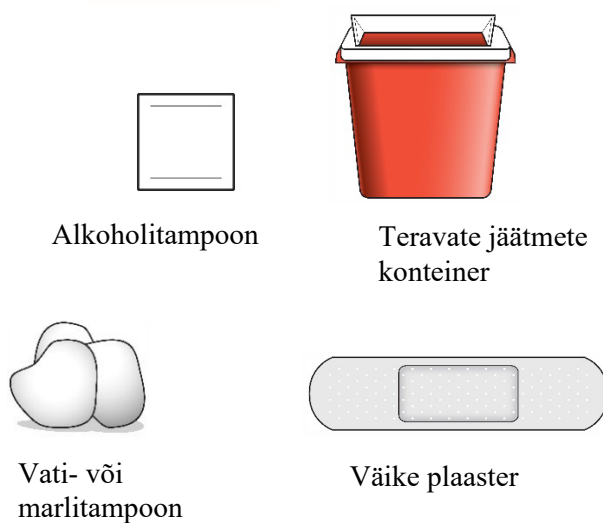
Hoidke Dawnzerat laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Dawnzera tutvustus

Üheannuseline pen-süstel



Muud tarvikud (ei kuulu komplekti)



Dawnzera süstimiseks valmistumine

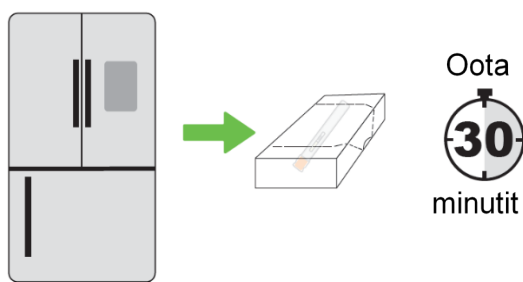
1. etapp: võtke ravim külmkapist välja

a) Võtke pen-süstel külmkapist välja.

b) Jätke pen-süstel originaalkarpi ja laske sellel enne süstimist 30 minutit toatemperatuurini soojeneda.

c) Kui võtsite kolme pen-süstlit sisaldavast pakendist välja ühe pen-süstli, **pange ülejäänud pen-süstlid edaspidiseks kasutamiseks külmikusse tagasi.**

Ärge üritage soojenemisprotsessi kiirendada mõne soojusallika abil, näiteks mikrolaineahju või kuuma veega.



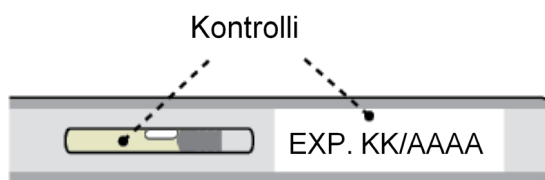
2. etapp: kontrollige ravimit

a) Kontrollige pen-süstliil olevat kõlblikkusaega (EXP) ja kui ravimit on hoitud toatemperatuuril (kuni 30 °C), siis ka originaalkarbil olevat hävitamise kuupäeva.

b) Kontrollige ravimit läbi vaateakna. **Dawnzera** lahus peab olema selge ja värvitu kuni kollane. See ei tohi sisaldada nähtavaid tahkeid osakesi. Õhumullide leidumine lahuses on normaalne.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui:

- läbipaistev kork puudub või ei ole kinnitatud;
- kõlblikkusaeg (EXP) või hävitamise kuupäev on möödas;
- ravim näib olevat külmunud, hägune, värvust muutnud või sisaldab tahkeid osakesi;
- pen-süstel paistab olevat kahjustatud.



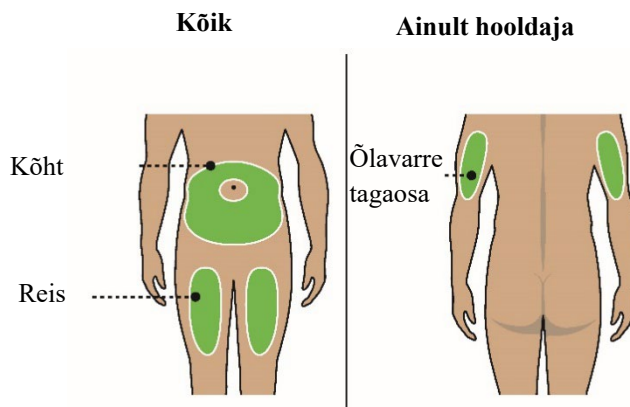
3. etapp: valige süstekoht

a) Valige süstekoht kõhul või reie esiosal.

b) Õlavarre tagaosas võib valida ainult hooldaja.

Ärge süstige:

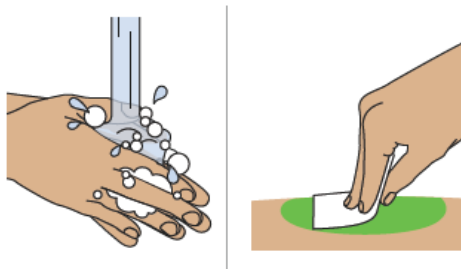
- nabale lähemale kui 5 cm;
- kohtadesse, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav, kõva, nakatunud või värvust muutnud;
- armidesse ega kahjustatud nahka;
- eelmisesse süstekohta.



4. etapp: peske käed ja puhastage süstekoht

a) Peske käed vee ja seebiga.

b) Puhastage süstekoht ringjate liigutustega, kasutades alkoholitampooni. Laske nahal õhu käes kuivada.



Ärge puudutage puhastatud nahka enne süstimist.

Dawnzera süstimine

5. etapp: eemaldage läbipaistev kork ja visake see ära

a) Hoidke pen-süstlit keskelt, läbipaistev kork suunatud endast eemale.

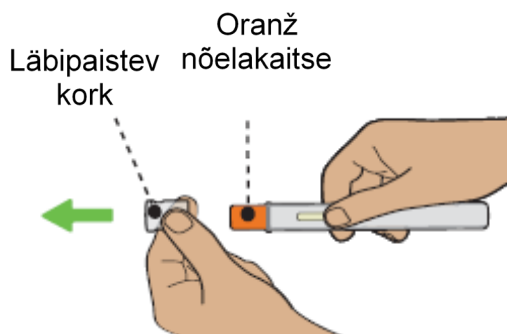
b) Eemaldage läbipaistev kork, tõmmates selle otsesuunas ära. **Ärge** seda keerake. Nõel on oranži nõelakaitse sees.

c) Visake läbipaistev kork prügikasti või teravate jäätmete konteinerisse.

Ärge eemaldage läbipaistvat korki varem, kui alles vahetult enne süstimist.

Ärge pange korki pen-süstlile uuesti peale.

Ärge vajutage oranži nõelakaitset vastu kätt ega sõrme.



6. etapp: alustage süstimist

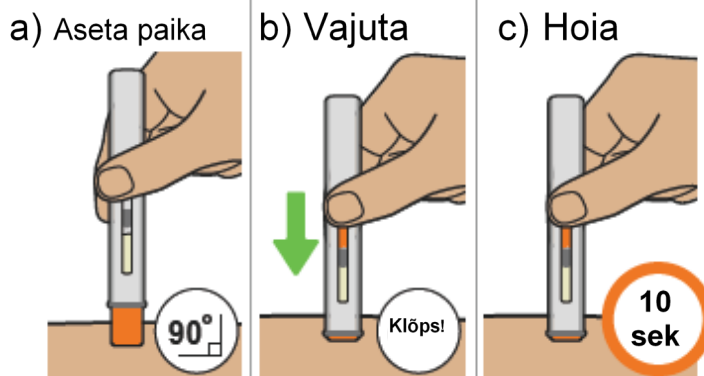
a) Hoidke pen-süstlit ühes käes. Asetage oranž nõelakaitse 90-kraadise nurga all vastu nahka. Veenduge, et vaateaken oleks nähtav.

b) Suruge pen-süstel kindla liigutusega otse vastu nahka. Kui süstimine algab, kuulete klõpsu.

Võite kuulda ka teist klõpsu. See on normaalne. Protseduur ei ole lõppenud.

c) Et kogu annus saaks kindlasti manustatud, hoidke pen-süstlit 10 sekundit vastu nahka.

Ärge süstimise ajal pen-süstlit liigutage, pöörake ega muutke selle nurka.



7. etapp: lõpetage süstimine

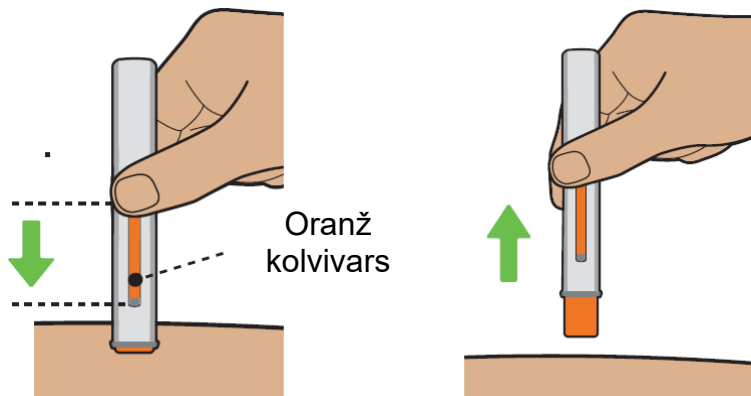
a) Kontrollige, kas oranž kolvivars on lõpuni alla liikunud ja täidab kogu vaateakna. Kui oranž kolvivars vaateakent ei täida, on võimalik, et te ei saanud kogu annust. Sel juhul, samuti siis, kui teil on muid muresid, võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

b) Eemaldage pen-süstel, tõstes selle otse üles. Pärast nahalt eemaldamist lukustub oranž nõelakaitse paika ja katab nõela.

c) Süstekohal võib olla pisut verd või vedelikku. See on normaalne.

Vajadusel vajutage süstekohale vati- või marlitampooniga ja pange peale väike plaaster.

Ärge kasutage pen-süstlit korduvalt.



Dawnzera hävitamine

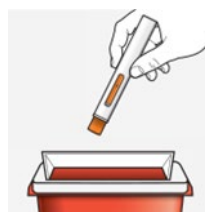
8. etapp: hävitage pen-süstel

a) Pange kasutatud pen-süstel kohe pärast kasutamist teravate jäätmete konteinerisse.

Ärge visake pen-süstlit olmejäätmete hulka.

Ärge suunake kasutatud teravate jäätmete konteinerit ringlusse.

Ärge kasutage pen-süstlit ega läbipaistvat korki korduvalt.



Kui teil ei ole teravate jäätmete konteinerit, võite kasutada majapidamises leiduvat mahutit, mis

- on valmistatud tugevast plastist;
- on suletav tihedalt sulguva, torkekindla kaanega, mis ei lase teravatel jäätmetel välja kukkuda;
- püsib kasutamise ajal kindlalt püsti;
- on lekkekindel;
- on nõuetekohaselt märgistatud hoiatusega, et mahuti sisaldab ohtlikke jäätmeid.

Kui teie teravate jäätmete konteiner on peaaegu täis, peate teravate jäätmete konteineri nõuetekohaselt kõrvaldama, järgides kohalikke eeskirju.

Kasutatud pen-süstlite äraviskamise kohta võivad kehtida kohalikud seadused.

Ärge visake kasutatud teravate jäätmete konteinerit olmejäätmete hulka, kui kohalikud eeskirjad seda ei luba. **Ärge** suunake kasutatud teravate jäätmete konteinerit ringlusse.