

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dawnzera 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mg donidalorseenia (donidalorseeninatriumina) 0,8 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön tai keltainen liuos, jonka pH on noin 7,4 ja osmolaliteetti noin 290 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dawnzera on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille potilaille perinnöllisestä angioödeemasta aiheutuvien toistuvien kohtausten (HAE-kohtausten) rutiiniluonteiseen ennaltaehkäisyyn.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava HAE-potilaiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun aloitusannos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille potilaille on 80 mg donidalorseenia injektiona ihon alle kerran kuukaudessa.

Annosväliä 80 mg kerran kahdessa kuukaudessa voidaan harkita, jos potilaan tila on ollut hyvin hallinnassa (esim. kohtausten) vähintään 3 kuukauden ajan Dawnzera-hoidon aikana.

Kliinisten tietojen perusteella kohtausten määrän asteittaista vähenemistä havaitaan jo ensimmäisen donidalorseeniannoksen jälkeisellä viikolla, ja maksimaalinen vaikutus on odotettavissa 1 kuukauden kuluttua.

Hoidon keskeyttämistä on harkittava potilailla, joilla on C1-INH:n suhteen normaali HAE (nC1-INH) ja joiden kohtausten väheneminen on ollut riittämätöntä 4 kuukauden hoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Dawnzera-valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien HAE-kohtausten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, potilasta tai hooltajaa on neuvottava antamaan annos mahdollisimman pian. Tämän jälkeen annostusta tulee jatkaa määrätyn annostelutiheyden mukaisesti (kerran kuukaudessa tai kerran kahdessa kuukaudessa) viimeksi annetun annoksen päivämäärästä lukien.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Donidalseenin annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Dawnzera-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Donidalseenia tulee käyttää näille potilaille vain, jos odotettavissa oleva kliininen hyöty on suurempi kuin riskit.

Munuaisten vajaatoiminta

Donidalseenin annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Dawnzera-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus. Donidalseenia tulee käyttää näille potilaille vain, jos odotettavissa oleva kliininen hyöty on suurempi kuin riskit.

Pediatriset potilaat

Donidalseenin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

Hoidon vaihtaminen muista HAE:n estohoitolääkkeistä

Seuraavia hoitoaikatauluja (taulukko 1) suositellaan potilaille, jotka vaihtavat HAE:n estohoidon berotralstaattista, C1-esteraasin estäjästä tai lanadelumabista Dawnzera-valmisteseen (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1: Hoitoaikataulu potilaille, jotka vaihtavat hoidon muusta estohoidosta Dawnzera-valmisteseen.

Muu estohoito	Suosittelut hoitoaikataulu, kun hoito vaihdetaan Dawnzera-valmisteseen
Berotralstaatti	Jatketaan nykyisen berotralstaatin annoksen ottamista 14 vuorokauden ajan Dawnzera-hoidon aloittamisen jälkeen.
C1-esteraasin estäjä	Jatketaan nykyisen C1-esteraasin estäjän annoksen ottamista 14 vuorokauden ajan Dawnzera-hoidon aloittamisen jälkeen.
Lanadelumabi	Annetaan viimeinen lanadelumabiannos 14 vuorokautta ennen Dawnzera-hoidon aloittamista.

Antotapa

Dawnzera on tarkoitettu käytettäväksi vain ihon alle.

Dawnzera annetaan injektiona ihon alle vatsan alueelle, yläreiden alueelle tai vain huoltajan antamana olkavarren takaosaan. Pistoskohdan kierrättäminen on suositeltavaa.

Dawnzera-valmistetta ei saa injisoida alueille, joissa iho on arka, mustelmilla, punainen, kova, tulehtunut tai värjäytynyt.

Kun potilas tai huoltaja on saanut asianmukaisen perehdytyksen ihonalaisen injektion tekniikkaan, potilas tai huoltaja voi pistää Dawnzera-valmisteen, jos lääkäri katsoo sen olevan asianmukaista. Pakkausselosteessa ja käyttöohjeissa on täydelliset käyttöohjeet esitetyyn kynän käyttöön.

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja käsittelyn erityisistä varotoimenpiteistä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia, on havaittu (ks. kohta 4.8). Vakavan yliherkkyysreaktion tapauksessa donidalorseenin antaminen on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden oireista ja löydöksistä sekä neuvottava heitä hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon ja lopettamaan donidalorseenin käyttö, jos ilmenee vakavia yliherkkyysreaktioita.

Yleistä

Dawnzera-valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien HAE-kohtausten hoitoon. Jos potilaalla ilmenee HAE:n läpilyöntikohtaus, yksilöllinen hoito on aloitettava hyväksytyllä salvagehoitolääkkeellä.

Saatavilla on vain vähän tietoa donidalorseenin käytöstä HAE-potilailla, joilla on HAE-nC1INH (ks. kohta 5.1). Potilaiden, joilla on HAE nC1-INH ja mutaatioita, jotka eivät liity kallikreiini-kiniinijärjestelmän (KKS) reittiin, ei odoteta reagoivan Dawnzera-valmisteseen.

On suositeltavaa suorittaa geenitestaus, jos se on saatavilla, nykyisten HAE-ohjeiden mukaisesti ja keskeyttää hoito, jos kliinistä vastetta ei havaita (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Donidalorseenilla ei ole tehty kliinisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että donidalorseeni ei ole kuljettajaproteiinien substraatti eikä estäjä, että sillä ei ole yhteisvaikutuksia plasman proteiineihin sitoutuvien vaikuttavien aineiden kanssa ja että se ei ole sytokromi P450 (CYP) -entsyymien substraatti eikä induktori. Donidalorseenin ei odoteta aiheuttavan lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia, jotka välittyvät lääkkeiden kuljettajaproteiinien, plasman proteiineihin sitoutumisen tai CYP-entsyymien välityksellä, eikä siihen odoteta kohdistuvan näitä vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Donidalseenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta).

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi donidalseenin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet donidalseenin ja/tai sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. lisätietoja kohdasta 5.3).

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättydytäänkö donidalseeni-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tämän lääkevalmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja.

Donidalseenilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen eikä varhaiseen alkion kehitystoksisuuteen hiirimalleissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dawnzera-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin havaitut haittavaikutukset potilailla, joita hoidettiin 80 mg:lla donidalseenia neljän viikon välein, olivat injektio kohdan reaktiot (24,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Jäljempänä on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa havaitut, donidalseeniin liittyvät haittavaikutukset. Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Donidalseenin haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (mukaan lukien anafylaksia)	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio kohdan reaktiot ^a	Hyvin yleinen
Tutkimukset	Maksaentsyymiarvon nousu ^b	Hyvin yleinen

^a Injektio kohdan reaktioita ovat myös seuraavat: punoitus, värimuutokset, kipu, kutina, kovettuma, hematooma, mustelmat, ihon kuoriutuminen, yliherkkyys ja turvotus.

^b Pääasiassa lievä ja useimmiten alaniini aminotransferaasiarvon (ALAT) ja aspartaatti aminotransferaasin (AST) nousu.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia

Kliinisissä tutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakavana yliherkkyysreaktiona anafylaksia. Oireita olivat yleistynyt ihottuma, hengenahdistus, rintakipu ja perioraalinen turvotus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Injektiokohdan reaktiot

Kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa havaittiin injeksiokohdan reaktioita. Kaikki injeksiokohdan reaktiot olivat ei-vakavia, lieviä tai kohtalaisia, ja ne hävisivät yleensä ajan myötä. Joillakin potilailla injeksiokohdan reaktiot, kuten injeksiokohdan punoitus, injeksiokohdan kutina ja injeksiokohdan värimuutokset, jatkuivat vähintään kaksi vuorokautta. Yhdellä potilaalla, joka sai valmistetietojen mukaisia annoksia suurempia annoksia tutkimussuunnitelman mukaisesti, injeksiokohdan värimuutokset johtivat hoidon pysyvään keskeyttämiseen.

Pediatriset potilaat

Donidalseenin turvallisuutta arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui seitsemän 12–17-vuotiaasta nuorta potilasta. Näiden nuorten potilaiden turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla havaittu profiili.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen mahdollisten oireiden ja löydösten tunnistamiseen ei ole saatavilla tietoa. Oireiden ilmetessä suositellaan oireenmukaista hoitoa. Vastalääkettä ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, perinnällisen angioödeeman hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: B06AC09.

Vaikutusmekanismi

Donidalseeni on 2'-O-metoksietyyli-modifioitu antisense-oligonukleotidi (ASO), joka on konjugoitu triantennaariseen N-asetyyligalaktoamiiniin (GalNAc₃), joka aiheuttaa ribonukleaasi H1 (RNAasi H1) -välitteistä prekallikreinin (PKK) hajoamista selektiivisen PKK:n mRNA:han sitoutumisen kautta. Tämä johtaa PKK-proteiinin tuotannon vähenemiseen. PKK on plasman kallikreinin proentsyymi, joka aiheuttaa voimakkaan vasodilataattorin, bradykiniinin, vapautumisen, mikä aiheuttaa HAE:ssä ilmenevää tulehdusta ja turvotusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksessa 1 havaittiin plasman PKK-pitoisuuksien lasku. Kyseessä oli 24 viikkoa kestävä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui

aikuisia ja pediatriasia potilaita (≥ 12 -vuotiaita), joilla oli HAE 1 tai HAE 2 (ks. kliininen teho ja turvallisuus jäljempänä). 80 mg:n donidalorseeniannoksen myötä keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 24 plasman pienimmissä PKK-pitoisuuksissa oli 73 % neljän viikon välein toteutetussa hoidossa ja 47 % kahdeksan viikon välein toteutetussa hoidossa. Vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 2 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dawnzera-valmisteen tehoa angioödeemakohtausten estossa tutkittiin tutkimuksessa 1.

Tutkimus 1 – ”OASIS-HAE”

Tutkimukseen 1 osallistui 90 aikuispotilasta (48 naista ja 42 miestä) ja pediatriasta potilasta (≥ 12 -vuotiaita), joilla oli vähintään kaksi tutkijan vahvistamaa kohtausta kahdeksan viikon alkuseurantajakson aikana ja jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkevalmistetta. Pediatriiset potilaat olivat seitsemän iältään vähintään 12-vuotiaista nuorta; lisäksi tutkimuksessa oli kaksi iäkkäämpää potilasta (≥ 65 -vuotiaita). Kolmen potilaan paino oli lähtötilanteessa < 50 kg; heistä kaksi oli nuoria (ks. kohta 5.2). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 yhteen kahdesta ryhmästä saamaan tutkimushoitoa joko kerran neljässä viikossa (4 viikon välein -ryhmä) tai kerran kahdeksassa viikossa (8 viikon välein -ryhmä). Kussakin ryhmässä potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:1 saamaan Dawnzera-valmistetta 80 mg tai vastaava määrä lumelääkettä. Kaksi lumelääkehoitoa saanutta ryhmää yhdistettiin analyysia varten. Potilaiden oli lopetettava muut HAE-estolääkkeet ennen tutkimukseen osallistumista. Kaikki potilaat saivat kuitenkin käyttää salvagehoitolääkkeitä mahdollisten HAE-läpilyöntikohtausten hoitoon.

Kaiken kaikkiaan 93 %:lla potilaista oli HAE 1 ja 7 %:lla oli HAE 2. Aiempia kurkunpään angioödeemakohtauksia raportoitiin 52 %:lla potilaista, ja 18 % potilaista sai estohoitoa ennen tutkimukseen mukaanottoa. Keskimääräinen HAE-kohtausten määrä prospektiivisen alkuseurantajakson aikana (lähtötilanteen kohtausten määrä) oli 3,33 (keskihajonta 2,086) kohtausta / 4 viikkoa, ja 69 %:lla potilaista kohtausten määräksi havaittiin $> 2 / 4$ viikkoa.

Neljän tai kahdeksan viikon välein annettu danidalorseeni vähensi tilastollisesti merkitsevästi HAE-kohtausten määrää (tutkijan vahvistamien HAE-kohtausten määrää neljän viikon aikana) lumelääkkeeseen verrattuna. Dawnzera-hoitoryhmissä havaittiin pitkäkestoinen vaste donidalorseenille: HAE-kohtausten määrässä havaittiin keskimääräinen lasku lähtötilanteesta koko hoitojakson ajan.

Taulukko 3: Ensisijaisten ja toissijaisten tehon päätetapahtumien tulokset (täysi analyysijoukko)

Päätetapahtuman tilastot	Lumelääke (N = 22)	Dawnzera 80 mg 4 viikon välein (N = 45)	Dawnzera 80 mg 8 viikon välein (N = 23)
HAE-kohtausten määrä neljän viikon aikana lähtötilanteesta viikkoon 24*			
Kohtausten määrän LS-keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
%-määräinen vähentyminen (95 %:n luottamusväli) verrattuna lumelääkkeeseen		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
Waldin khiin neliön p-arvo		$< 0,001^{\ddagger}$	$0,004^{\ddagger}$
HAE-kohtausten määrä neljän viikon aikana viikosta 4 viikkoon 24*			
Kohtausten määrän LS-keskiarvo (95 %:n luottamusväli) toisesta annoksesta (viikosta 4) alkaen	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)

Päätetapahtuman tilastot	Lumelääke (N = 22)	Dawnzera 80 mg 4 viikon välein (N = 45)	Dawnzera 80 mg 8 viikon välein (N = 23)
%-määräinen vähentyminen (95 %:n luottamusväli) verrattuna lumelääkkeeseen toisesta annoksesta (viikosta 4) alkaen		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
Waldin khiin neliön p-arvo		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Keskivaikeiden tai vaikeiden[†] HAE-kohtausten määrä neljän viikon aikana viikosta 4 viikkoon 24			
Keskivaikeiden tai vaikeiden kohtausten määrän LS- keskiarvo (95 %:n luottamusväli) toisesta annoksesta (viikosta 4) alkaen	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
%-määräinen vähentyminen (95 %:n luottamusväli) verrattuna lumelääkkeeseen toisesta annoksesta (viikosta 4) alkaen		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
Waldin khiin neliön p-arvo		< 0,001 [‡]	NS
Akuuttihoitoa vaatineet HAE-kohtaukset neljän viikon aikana viikosta 4 viikkoon 24			
Akuuttihoitoa vaatineiden kohtausten määrän LS- keskiarvo (95 %:n luottamusväli) toisesta annoksesta (viikosta 4) alkaen	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
%-määräinen vähentyminen (95 %:n luottamusväli) verrattuna lumelääkkeeseen toisesta annoksesta (viikosta 4) alkaen		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
Waldin khiin neliön p-arvo		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

HAE = hereditaarinen angioödeema; LS = pienin neliösumma; N = potilaiden määrä tietyssä hoitoryhmässä; NS= ei tilastollisesti merkitsevä.

* Ensisijainen tehon päätetapahtuma = tutkijan vahvistamien HAE-kohtausten aikanormalisoidun määrän vertailu neljän viikon aikana lähtötilanteesta viikkoon 24 Dawnzera 80 mg 4 viikon välein -ryhmän ja lumelääkeryhmän välillä.

† Keskivaikea: lievä tai keskivaikea toimintakyvyn rajoittuminen, tarvitsee apua jonkin verran; vaikea: merkittävä toimintakyvyn rajoittuminen, tarvitsee apua.

‡ Tilastollisesti merkitsevä.

Neljällä nuorella potilaalla (12–17-vuotiaalla) 4 viikon välein -ryhmässä havaittiin 97,1 %:n lasku (95 %:n luottamusväli: -106,26 %; -88,01 %) aikanormalisoidussa HAE-kohtausten määrässä (4 viikon aikana) viikosta 0 viikkoon 24.

Muita ennalta määritettyjä tutkimuksen toissijaisia päätetapahtumia olivat tutkimusvalmisteelle vasteen saaneiden osuus ja niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla oli hyvin hallinnassa oleva angioödeeman aktiivisuus. Niiden potilaiden osuudet, joiden HAE-kohtausten määrä väheni viikosta 4 viikkoon 24 ≥ 50 %, ≥ 70 %, ≥ 90 % ja 100 % (kohtaukseton) Dawnzera-hoitoryhmässä, olivat 93 %, 82 %, 62 % ja 53 % lähtötilanteeseen verrattuna 80 mg 4 viikon välein -ryhmässä ja vastaavasti 83 %, 65 %, 48 % ja 35 % 80 mg 8 viikon välein -ryhmässä. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaavat osuudet olivat 27 %, 18 %, 9 % ja 9 %.

Niiden potilaiden määrä, joilla oli hyvin hallinnassa oleva sairaus viikolla 24 Dawnzera-hoitoryhmässä Angioedema Control Test (AECT) -testin pistemäärän ≥ 10 perusteella, oli 41 (91 %) 80 mg 4 viikon välein saaneiden ryhmässä ja 17 (74 %) 80 mg 8 viikon välein saaneiden ryhmässä. Vastaava määrä oli 9 (41 %) lumelääkeryhmässä.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Dawnzera-hoitoryhmissä havaittiin paranemista lumelääkkeeseen verrattuna Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) -elämänlaatuselvityksen kokonaispistemäärässä. 6 pisteen vähennystä pidetään kliinisesti merkittävänä paranemisena. Viikon 24 AE-QoL-kokonaispistemäärän osalta pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta Dawnzera-hoitoryhmässä oli -24,8 80 mg 4 viikon välein -ryhmässä ja -19,9 80 mg 8 viikon välein -ryhmässä ($p < 0,001$). Lumelääkeryhmässä vastaava luku oli -6,2.

Tutkimus 2 - "OASISplus"

Yhteensä 147 aikuista potilasta ja pediatriasta potilasta (≥ 12 -vuotiaita), joilla oli HAE 1 tai HAE 2, sai vähintään yhden Dawnzera-annoksen avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus 2), joka kesti enintään 3 vuotta. Näistä potilaista 83 hoidettiin aiemmin Dawnzeralla tai lumelääkkeellä tutkimuksessa 1, ja heidät otettiin mukaan siirtymäryhmään. Ei-siirtyvien ryhmän potilaat ($n = 64$) jatkoivat aiemman HAE-estohoidon (berotralstaatin, C1-esteraasin estäjien tai lanadelumabin) käyttöä alkuseurantajakson aikana suositellun hoitoaikataulun mukaisesti, joka perustui kunkin lääkevalmisteen puoliintumisaikaan (ks. kohta 4.2).

Avoimen jatkotutkimuksen siirtymäryhmä (tutkimuksesta 1 siirtyvät potilaat, $n = 83$)

52 viikon Dawnzera-hoidon jälkeen HAE-kohtausten havaittiin vähentyneen pysyvästi keskimäärin 93 % verrattuna lähtötilanteeseen (0,22 vs. 3,42 kohtausta 4 viikon jakson aikana). AECT-pistemäärien perusteella hyvin hallinnassa olevan sairauden osuus nousi 20,3 %:sta 91,3 %:iin ryhmässä, joka sai hoitoa 4 viikon välein, ja 41,7 %:sta 100,0 %:iin ryhmässä, joka sai hoitoa 8 viikon välein. Myös AE-QoL-pistemäärät paranivat viikolla 24.

Ei-siirtyvien ryhmä (potilaat, joita on aiemmin hoidettu pitkäaikaisesti muilla HAE:n estolääkkeillä, $n = 64$)

Lanadelumabista, berotralstaatista tai C1-esteraasin estäjästä Dawnzera-valmisteseen siirryttäessä HAE-kohtausten esiintyvyyden ei havaittu kohonneen. Keskimääräinen kohtausten määrä väheni 66,1 % (95 %:n luottamusväli -79,69, -52,55) viikolla 52. AECT-pistemäärillä mitattu sairauden yleinen hallinta parani 66,7 %:sta 93,0 %:iin viikkoon 16 mennessä ja AE-QoL-pistemäärät vähenivät merkittävästi kaikissa ryhmissä.

Tutkimus 3 – Vaiheen 2 tutkimus, jossa oli mukana HAE-nC1INH-potilaita

Vaiheen 2 tutkimuksessa 3 oli avoin tutkimushaara HAE-nC1INH-potilaille. Siihen osallistui kolme aikuispotilasta, jotka saivat 80 mg donidalorseenia 4 viikon välein enintään 16 viikon ajan. Yhdelläkään näistä potilaista ei ollut vahvistettua tekijän XII, plasminogeenin tai eikä angiopoietini-1-geenin mutaatiota ja vain yhdellä potilaalla oli positiivinen sukuhistoria.

Kolmella HAE-nC1-INH-potilaalla HAE-kohtausten määrä väheni yhteensä 76 % hoitajakson aikana. HAE-kohtausten määrä väheni keskimäärin arvosta 4,23 kohtausta / 4 viikkoa alkuseurantajakson aikana arvoon 1,52 kohtausta / 4 viikkoa lähtötilanteesta viikkoon 16. Yksi potilas oli kohtaukseton viikosta 1 hoidon päättymiseen asti. Elämänlaatu parani samanaikaisesti.

Tutkijan vahvistaman kuukausittaisen angioödeemakohtauksen määrän lasku havaittiin kaikilla kolmella mukaan otetulla potilaalla, joilla oli HAE ja joilla oli normaalit funktionaaliset ja antigeeniset C1:n estäjän pitoisuudet 80 mg:n donidalorseeniannoksenannon jälkeen.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineita havaittiin yleisesti. Lääkevasta-aineet eivät vaikuttaneet enimmäispitoisuuksiin plasmassa, mutta kohottivat minimipitoisuuksia plasmassa. Näyttöä lääkevasta-aineiden vaikutuksesta farmakodynamiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei havaittu, mutta saatavilla olevat tiedot ovat rajallisia lopullisten johtopäätösten tekemiseksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Dawnzera-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa hereditaarisen angioödeeman hoidossa hereditaarisen angioödeeman toistuvien kohtausten rutiininomaiseen estoon. Ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Donidalseenin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin annettaessa toistuvia annoksia ihon alle 4 viikon välein terveille tutkittaville ja 4 viikon välein tai 8 viikon välein HAE-potilaille.

Donidalseenialtistus (plasmapitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala [AUC]) suureni annoksesta riippuvaisesti ihon alle annettujen 20–80 mg:n annosten jälkeen terveillä vapaaehtoisilla, mutta oli suurempaa kuin annosriippuvaista koko annosalueella.

Taulukossa 4 on esitetty populaatioestimaatit (geometrinen keskiarvo) vakaan tilan enimmäispitoisuudesta plasmassa ($C_{max,ss}$), minimipitoisuudesta plasmassa ($C_{trough,ss}$) ja plasmapitoisuus-aikakäyrän alapuolella olevasta pinta-alasta ($AUC_{\tau,ss}$). Toistuvan annostelun jälkeen ei havaittu donidalseenin kertymistä plasmassa C_{max} -arvon ja AUC-arvon perusteella toistuvan 4 viikon välein tapahtuneen annostelun jälkeen.

Taulukko 4: Yhteenveto simuloituista farmakokineettisistä parametreista populaatiofarmakokineettisestä analyysistä vakaassa tilassa, kun donidalseenia annettiin 80 mg 4 viikon välein tai 80 mg 8 viikon välein HAE-potilaille

Farmakokineettiset parametrit (geometrinen keskiarvo)	Donidalseeni	
	80 mg 4 viikon välein	80 mg 8 viikon välein
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5 240	5 210

$AUC_{\tau,ss}$ = plasmapitoisuus-aikakäyrän alapuolella oleva pinta-ala annosteluvälillä vakaassa tilassa;
 $C_{max,ss}$ = enimmäispitoisuus plasmassa vakaassa tilassa; $C_{trough,ss}$ = minimipitoisuus plasmassa vakaassa tilassa.

Imeytyminen

Ihonalaisen annon jälkeen donidalseeni imeytyy populaatioestimaattien perusteella siten, että enimmäispitoisuuteen plasmassa kuluu noin 2,5 tuntia annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Donidalseenin odotetaan jakautuvan pääasiassa maksaan ja munuaiskuoreen ihonalaisen annostelun jälkeen. Näennäisen jakautumistilavuuden populaatioestimaatit sentraalisessa (V_c/F) ja perifeerisessä (V_p/F) tilassa olivat 69,8 l ja 1 840 l. Donidalseeni sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (> 98 % sitoutuu) *in vitro*.

Biotransformaatio

Donidalseeni metaboloituu endo- ja eksonukleasien kautta lyhyiksi erikokoisiksi oligonukleotidifragmenteiksi maksassa.

Eliminaatio

Donidalseenin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika tyypillisellä HAE-potilaalla on noin 1 kuukausi.

Virtsaan eliminoitumattoman muuttumattoman ASO:n keskimääräinen fraktio oli alle 1 % annetusta annoksesta terveillä tutkittavilla 24 tunnin kuluessa. Linkkeriin liittyvät metaboliitit vapautuvat hyvin vähäisessä määrin verenkiertoon ja erittyvät sen jälkeen nopeasti virtsaan tai ulosteeseen.

Erytispotilasryhmät

Populaatiofarmakokinetiikan ja farmakodynamiikan analyysit eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä eroja donidalseenin farmakokinetiikassa tai farmakodynamiikassa iän (12–74 vuotta), painon, sukupuolen, lievän munuaisten vajaatoiminnan ($\text{eGFR} \geq 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) tai lievän maksan vajaatoiminnan (kokonaisbilirubiini $\leq 1 \times \text{ULN}$ ja ASAT-arvo $> 1 \times \text{ULN}$, tai kokonaisbilirubiini $> 1-1,5 \times \text{ULN}$ ja mikä tahansa ASAT-arvo) perusteella. Painon osalta donidalseenin ennustetut AUC-arvot olivat $> 17\,500 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ 30–40 kg:n painoalueella, $> 10\,000 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ 40–50 kg:n painoalueella ja noin $10\,000 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ 50–60 kg:n painoalueella. Vastaavat arvot potilailla, joiden paino oli $> 60 \text{ kg}$, olivat $< 7\,500 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Donidalseenia ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, loppuvaiheen munuaissairaus tai keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus

Kuuden kuukauden pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa transgeenisillä (Tg.rasH2) hiirillä ihon alle annettu donidalseeni (5, 10, 20 tai 60 mg/kg) tai jyrjäspesifinen surrogaatti (10 mg/kg) kerran kahdessa viikossa ei johtanut pahanlaatuisten kasvainten lisääntymiseen, mikä viittaa siihen, että ihmiseen ei kohdistu karsinogeenistä riskiä.

Genotoksisuus

Donidalseeni oli negatiivinen genotoksisuuden osalta *in vitro*- (bakteriaalinen käänteismutaatio, kromosomipoikkeama kiinanhamsterin keuhkosoluissa) ja *in vivo* (hiiren luuytimen mikrotuma) -määrittelyissä.

Tiineys, laktaatio ja hedelmällisyys

Donidalseenin (0, 5, 10 tai 20 mg/kg/viikko) tai jyrjäiden aktiivisen PKK:n estäjän (5 mg/kg/viikko) ihonalainen anto hiirille joka toinen päivä koko tiineyden ajan ja viikoittain laktaation ajan ei aiheuttanut haittavaikutuksia pre- ja postnataaliseen kehitykseen.

Hiiren pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa laktoivien hiirten rintamaidon donidalseenipitoisuudet lisääntyivät annosriippuvaisesti $\geq 10 \text{ mg/kg/viikko}$ annoksilla, mutta nämä donidalseenin pitoisuudet rintamaidossa olivat $> 3\,000$ kertaa pienemmät kuin havaitut pitoisuudet kudoksissa. Vaikka hiiren rintamaidossa havaittiin donidalseenia, systeeminen altistus poikasilla ei ollut odotettavissa, koska donidalseeni ei imeydy suun kautta.

Eläinkokeissa donidalseenin tai farmakologisesti aktiivisen jyrjäspesifisen surrogaatin antaminen hiirillä tehdyssä yhdistetyssä hedelmällisyyttä ja alkion ja sikiön kehitystä koskevassa toksisuustutkimuksessa ei vaikuttanut urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen eikä alkion ja sikiön kehitykseen.

Donidalseenin (0, 1, 4 tai 10 mg/kg/viikko) tai jyrjäiden aktiivisen prekallikreinin (PKK) estäjän (4 mg/kg/viikko) antaminen uros- ja naarashiirille viikoittain, ennen parittelua ja sen aikana ja jatkuen joka toinen päivä naaraila koko organogeneesin ajan ei aiheuttanut haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, tiineyteen eikä alkion ja sikiön kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaatti (E 339)
Dinatriumdivetyfosfaatti (E 339)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (E 507) (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Dawnzera-valmistetta voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 6 viikon jakson ajan, mutta ei viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,8 ml steriiliä liuosta kertakäyttöisessä tyypin I lasiruiskussa, jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu kiinteä neula, jäykkä neulansuojus ja silikonisoitu klorobutyylilastomeerista valmistettu männän tulppa. Täytetty ensisijainen säiliö ja kynä on koottu esitötetyksi kynäksi, joka on varustettu etiketillä ja pakattu läpinäkymättömään pahvipakkaukseen, jossa on väliseinä, jolla esitötetty kynä on kiinnitetty ja suojattu valolta.

Pakkauskoko: yksi esitötetty kynä.
Pakkauskoko: kolme esitötettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen hoidon aloittamista potilaat ja/tai huoltajat on koulutettava Dawnzera-valmisteen asianmukaiseen valmisteluun ja antoon (katso käyttöohjeet).

- Esitäytetty kerta-annoskynä otetaan jääkaapista 30 minuuttia ennen injektiota, jotta se lämpiää huoneenlämpöiseksi. Muita lämmitysmenetelmiä ei saa käyttää.
- Esitäytetty kynä on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai keltaista. Liuosta ei saa injisoida, jos se vaikuttaa jäätyneeltä. Esitäytettyä kynää ei saa käyttää, jos ennen antoa havaitaan sameutta, hiukkasia tai värimuutoksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dawnzera 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
donidalorseeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 80 mg donidalorseenia (donidalorseeninatriumina) 0,8 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumdivetyfosfaatti (E 339), dinatriumvetyfosfaatti (E 339), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo (E 507), natriumhydroksidi (E 524). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty kynä

3 esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.
Ihon alle.

Avaa tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 6 viikon jakson ajan.

Hävittämispäivämäärä: _____

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/2001/001 (yhden kynän sisältävä pakkaus)

EU/1/25/2001/002 (kolme kynää sisältävä pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Dawnzera

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY KYNÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Dawnzera 80 mg injektioneste
donidalorseeni
s.c.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,8 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Dawnzera 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä donidalorseeni

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dawnzera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dawnzera-valmistetta
3. Miten Dawnzera-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dawnzera-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dawnzera on ja mihin sitä käytetään

Dawnzera on lääketyyppi, jota kutsutaan antisense-oligonukleotidin estäjäksi. Sen vaikuttava aine on donidalorseeni. Tätä lääkettä käytetään vähintään 12-vuotiaille potilaille, joilla on perinnöllinen (perinnöllinen) angioödeema (HAE), angioödeemakohtausten estämiseksi.

HAE on perinnöllinen sairaus, jossa veressä ei ole riittävästi C1:n estäjä -nimistä proteiinia tai jossa C1:n estäjä ei toimi kunnolla. Tämä johtaa liian suureen plasman kallikreiniinimäärään, joka puolestaan tuottaa korkeampia määriä bradykiniini-nimistä ainetta. Korkeat bradykiniinitasot saavat verisuonet laajenemaan ja vuotamaan nestettä ympäröivään kudokseen, mikä johtaa HAE:ssa havaittuihin turvotuskohtauksiin. Oireita voivat olla vatsakipu ja käsien ja jalkojen, kasvojen, silmäluomien, huulten tai kielen turvotus, kurkunpään turvotus, joka voi vaikeuttaa hengitystä, sukupuolielinten vatsan ja suoliston turvotus.

Dawnzera-valmisteen vaikuttava aine, donidalorseeni, estää plasmassa olevan kallikreinin aktiivisuutta, mikä auttaa vähentämään bradykiniinin määrää veressä ja estää HAE:n oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dawnzera-valmistetta

Älä käytä Dawnzera-valmistetta

jos olet allerginen donidalorseenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dawnzera-valmistetta.

Dawnzera voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita (ks. kohta 4). Jos sinulle tulee vaikea allerginen reaktio Dawnzera-valmisteseen, hakeudu **välittömästi** ensiapuun. Sen oireita voivat olla:

- ihottuma
- hengitysvaikeudet
- puristava tunne rinnassa
- hengityksen vinkuminen
- suun ympäröivän turvotus
- nopea sydämen syke.

Dawnzera-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi akuutin (äkillisen) HAE-kohtauksen aikana. Jos sinulla on läpilyöntityyppinen HAE-kohtaus, sinun on käytettävä tavanomaista kohtauslääkettäsi sen hoitoon.

Lapset ja nuoret

Dawnzera-valmisteen käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. Sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Dawnzera

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Dawnzera-valmisteen ei tiedetä vaikuttavan muihin lääkkeisiin eikä muiden lääkkeiden tiedetä vaikuttavan siihen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Dawnzera-valmisteen turvallisuudesta raskauden ja imetyksen aikana on vain vähän tietoa. Varmuuden vuoksi donidalseenin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Tämä lääke voi erittyä äidinmaitoon, eikä tiedetä, voiko tämä lääke vaikuttaa lapseesi. Lääkäri keskustele kanssasi siitä, lopetetaanko tämän lääkkeen käyttö imetyksen aikana vai lopetetaanko imetys.

Lääkäri keskustele kanssasi tämän lääkkeen käytön riskeistä ja hyödyistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Dawnzera sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitötetty kynä, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Dawnzera-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Dawnzera on kertakäyttöisessä esitäytetyssä kynässä oleva liuos injeksiota varten.

Miten paljon Dawnzera-valmistetta käytetään

Suosittelun annos on yksi esitäytetty kynä kerran kuukaudessa. Jos sinulla ei ole ollut kohtausta pitkään aikaan, lääkäri voi muuttaa annoksen yhteen kynään kahden kuukauden välein.

Miten Dawnzera pistetään

Hoitosi aloitetaan ja se toteutetaan HAE-potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Sinä voit tai huoltaja voi antaa tämän lääkkeen asianmukaisen perehdytyksen jälkeen. Lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan pitää näyttää, miten Dawnzera valmistellaan ja pistetään oikein, ennen kuin sitä käytetään ensimmäistä kertaa. Älä anna itsellesi tai toiselle henkilölle pistosta, ennen kuin sinut on perehdytetty pistämään lääke.

Jos pistät Dawnzera-valmisteen itse tai huoltajasi pistää sen, sinun tai huoltajasi on luettava huolellisesti ”Käyttöohjeet”-kohdassa annetut ohjeet ja noudatettava niitä.

- Dawnzera on pistettävä ihon alle (ihonalaisena injektiona).
- **Älä** pistä
 - 5 cm:n säteelle navasta
 - ihoon, joka on arka, mustelma, punainen, kova, infektoitunut tai värjäytynyt
 - arpiin tai vahingoittuneeseen ihoon.
- Työnnä neula rasvakudokseen vatsaan, reiden etuosaan tai olkavarren takaosaan.
- Vain huoltajat saavat antaa pistokset olkavarren takaosaan.
- Pistä lääke eri kohtaan joka kerta.
- Käytä jokaista esitäytettyä Dawnzera-kynää vain kerran.

Jos käytät enemmän Dawnzera-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät liikaa Dawnzera-valmistetta.

Jos unohdat käyttää Dawnzera-valmistetta

Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Ota unohtunut annos heti, kun muistat. Tämän jälkeen jatka annostusta määrätyn annostelutiheyden mukaisesti (kerran kuukaudessa tai kerran kahdessa kuukaudessa) viimeksi annetun annoksen päivämäärästä lukien.

Jos lopetat Dawnzera-valmisteen käytön

On tärkeää, että jatkat Dawnzera-valmisteen pistämistä lääkärin ohjeiden mukaan, vaikka olosi olisikin parempi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tämä lääke voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion (esiintyvyys **yleinen**: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä). Jos sinulla on vaikea allerginen reaktio, **kerro siitä välittömästi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle**. Sen oireita ovat:

- ihottuma
- hengitysvaikeudet
- rintakehän kireys
- hengityksen vinkuminen
- turvotus suun ympärillä
- nopea sydämen syke.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- pistoskohdan reaktiot. Oireita voivat olla punoitus, ihon värimuutokset, kipu, kutina, kovettuminen, hematooma (verenvuoto pistoskohdan ihon alla), mustelmat, ihon hilseily, allerginen reaktio tai turvotus.
- verikokeiden tulokset, joissa havaitaan maksan toiminnan muutoksia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dawnzera-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytettyä kynää voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 6 viikon jakson ajan, mutta ei viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Jos säilytät Dawnzera-valmistetta huoneenlämpötilassa, kirjoita hävittämispäivämäärä alkuperäispakkaukseen. Hävittämispäivämäärä on enintään 6 viikkoa lääkkeen jääkaapista pois ottamisen jälkeen. Se on merkittävä alkuperäispakkauksessa olevaan tyhjään tilaan, enintään 30 °C:n huoneenlämpötilassa säilytystä varten.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat seuraavaa:

- Kirkas korkki puuttuu tai sitä ei ole kiinnitetty.
- Viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) tai hävittämispäivämäärä on ohitettu.
- Lääke näyttää jäätyneeltä, samealta, siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
- Esitäytetty kynä vaikuttaa vahingoittuneelta.

Lääkkeitä ei pidä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dawnzera sisältää

- Vaikuttava aine on donidalseeni. Yksi esitötetty kynä sisältää 80 mg donidalseenia (donidalseeninatriumina) 0,8 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat natriumdivetyfosfaatti (E 339), dinatriumvetyfosfaatti (E 339), natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo (E 507) (pH:n säätämiseen), natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätämiseen) – ks. kohta 2 ”Dawnzera sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dawnzera on kirkas, väritön tai keltainen injektioneste, liuos esitötetyssä kynässä.

Dawnzera on saatavilla:

- yhtenä yhden esitötetyn kynän sisältävänä pakkauksena
- yhtenä kolme esitötettyä kynää sisältävänä pakkauksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Norge

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

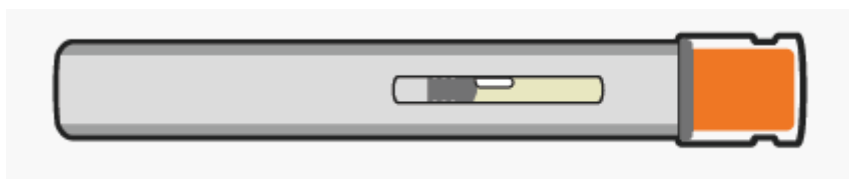
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

KÄYTTÖOHJEET

Dawnzera 80 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Nämä käyttöohjeet sisältävät tietoa **Dawnzera-valmisteen** pistämisestä esitäytetyllä kynällä.

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin aloitat esitäytetyn Dawnzera-kynän käytön ja joka kerta, kun saat uuden pakkauksen. Niissä saattaa olla uusia tietoja. Nämä tiedot eivät korvaa sinua hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen kanssa käytävää keskustelua terveydentilastasi tai hoidostasi. Terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle tai huoltajallesi, miten esitäytettyä **Dawnzera**-kynää käytetään oikealla tavalla. Jos sinulla tai huoltajallasi on kysyttävää, keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.



Tärkeää tietoa:

- **Dawnzera** pistetään vain ihon alle (sitä käytetään ihonalaisesti).
- Yksi esitäytetty kynä sisältää yhden kerta-annoksen, ja sitä voidaan käyttää vain kerran.
- **Älä** poista kirkasta korkkia, ennen kuin olet valmis pistämään **Dawnzera**-annoksen (katso vaihe 5).
- **Älä** anna esitäytettyä kynää kenellekään.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se vaikuttaa vahingoittuneelta.

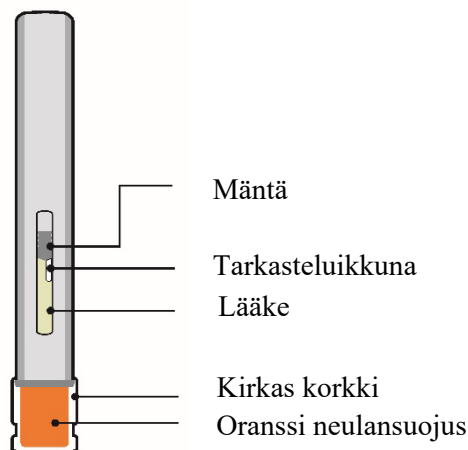
Säilytystä koskevat tiedot:

- Säilytä esitäytettyä kynää jääkaapissa 2 °C –8 °C:n lämpötilassa alkuperäispakkauksessa.
- Tarvittaessa esitäytettyä kynää voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 30 °C:n lämpötilassa alkuperäispakkauksessa enintään 6 viikon ajan.
- Jos säilytät Dawnzera-valmistetta huoneenlämpötilassa, kirjoita hävittämispäivämäärä alkuperäispakkaukseen. Hävittämispäivämäärä on enintään 6 viikkoa lääkkeen jääkaapista pois ottamisen jälkeen. Se on merkittävä alkuperäispakkauksessa olevaan tyhjään tilaan, enintään 30 °C:n huoneenlämpötilassa säilytystä varten.
- Jos et käytä huoneenlämpötilassa säilytettyä esitäytettyä kynää 6 viikon kuluessa, hävitä se.
- Pidä esitäytetty kynä pakkauksessa, kunnes olet valmis käyttämään sitä.
- **Älä** säilytä esitäytettyä kynää, jonka kirkas korkki on poistettu.

Pidä Dawnzera poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.

Yleiskatsaus Dawnzera-valmisteesta

Kerta-annoksen antava esitäytetty kynä



Muut tarvikkeet (eivät sisälly mukaan)



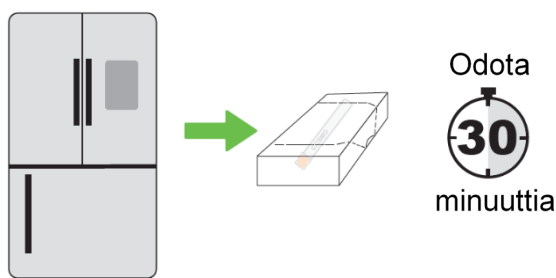
Valmistautuminen Dawnzera-valmisteen pistämiseen

Vaihe 1 Ota lääke jääkaapista

a) Ota esitäytetty kynä jääkaapista.

b) Pidä esitäytetty kynä alkuperäispakkauksessa ja anna esitäytetyn kynän lämmetä huoneenlämpötilaan 30 minuutin ajan ennen pistämistä.

c) Kun jääkaapista otetaan yksi esitäytetty kynä pakkauksesta, jossa on 3 kynää, **palauta jäljellä olevat esitäytetyt kynät jääkaappiin** myöhempää käyttöä varten, kunnes niitä tarvitaan.



Älä yritä nopeuttaa lämpenemistä käyttämällä muita lämmönlähteitä, kuten mikroaaltouunia tai kuumaa vettä.

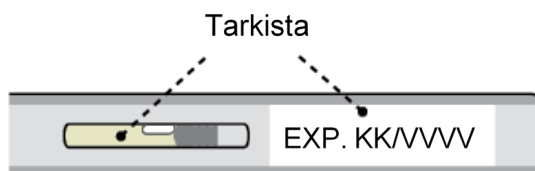
Vaihe 2 Tarkasta lääke

a) Tarkista kynän viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ja myös hävittämispäivämäärä alkuperäispakkauksesta, jos lääkettä on säilytetty huoneenlämmössä enintään 30 °C:n lämpötilassa.

b) Tarkista lääke tarkasteluikkunan läpi. **Dawnzera-valmisteen** on oltava kirkasta ja väritöntä tai keltaista. Siinä ei osaa olla hiukkasia. On normaalia, että liuoksessa näkyy ilmakuplia.

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos

- kirkas korkki puuttuu tai sitä ei ole kiinnitetty.
- viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) tai hävittämispäivämäärä on ohitettu.
- lääke näyttää jäätyneeltä, samealta, siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
- esitäytetty kynä vaikuttaa vahingoittuneelta.



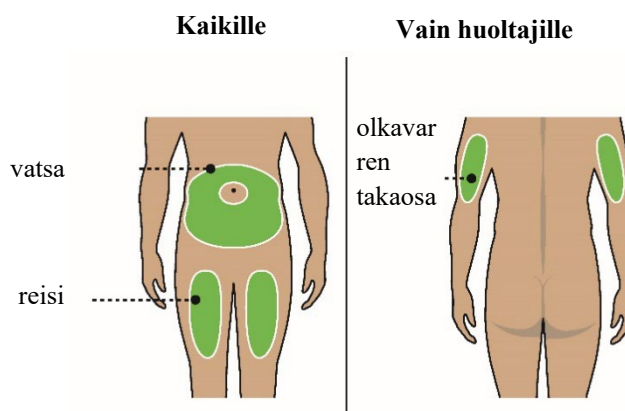
Vaihe 3 Valitse pistoskohta

a) Valitse pistoskohta vatsasta tai reiden etuosasta.

b) Vain huoltajat voivat valita olkavarren takaosan.

Älä pistä

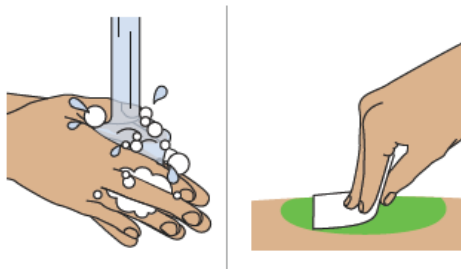
- 5 cm:n säteelle navasta
- ihoon, joka on arka, mustelma, punainen, kova, infektoitunut tai värjäytynyt
- arpiin tai vahingoittuneeseen ihoon
- edellisen pistoksen kohtaan.



Vaihe 4 Pese kädet ja puhdista pistoskohta

a) Pese kätesi saippualla ja vedellä.

b) Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä pyörivin liikkein. Anna ihon kuivua ilmassa.



Älä koske puhdistettuun ihoon ennen pistämistä.

Dawnzera-valmisteen pistäminen

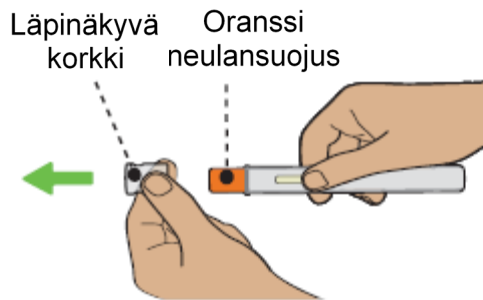
Vaihe 5 Poista kirkas korkki ja hävitä se

a) Pitele esitäytettyä kynää keskeltä siten, että kirkas korkki on pois päin sinusta.

b) Poista kirkas korkki vetämällä se suoraan irti. **Älä** kierrä sitä pois. Neula on oranssin neulansuojuksen sisällä.

c) Hävitä kirkas korkki roska-astiaan tai terävien jätteiden säiliöön.

Älä poista kirkasta korkkia ennen kuin pistät.
Älä aseta esitäytetyn kynän korkkia takaisin paikoilleen.
Älä paina oranssia neulansuojusta kättä tai sormea vasten.



Vaihe 6 Aloita pistos

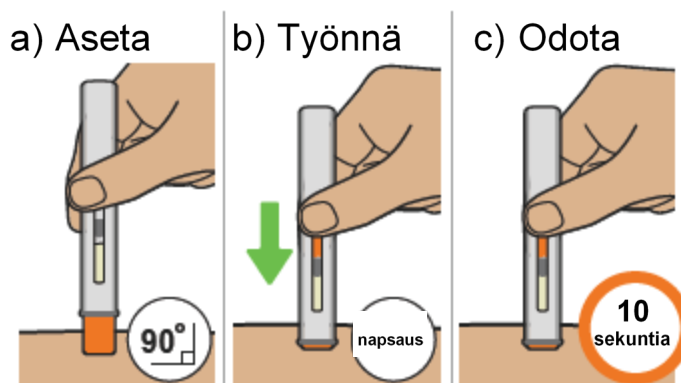
a) Pitele esitäytettyä kynää yhdellä kädellä. Aseta oranssi neulansuojus 90 asteen kulmaan ihoa vasten. Varmista, että näet tarkasteluikkunan.

b) Paina esitäytettyä kynää lujasti ja pidä sitä suorana ihoa vasten. Kuulet napsahduksen pistoksen alkaessa.

Saatat kuulla toisen napsahduksen. Tämä on normaalia. Toimenpide ei ole vielä valmis.

c) Pidä esitäytettyä kynää ihoa vasten 10 sekunnin ajan varmistaaksesi, että koko annos on annettu.

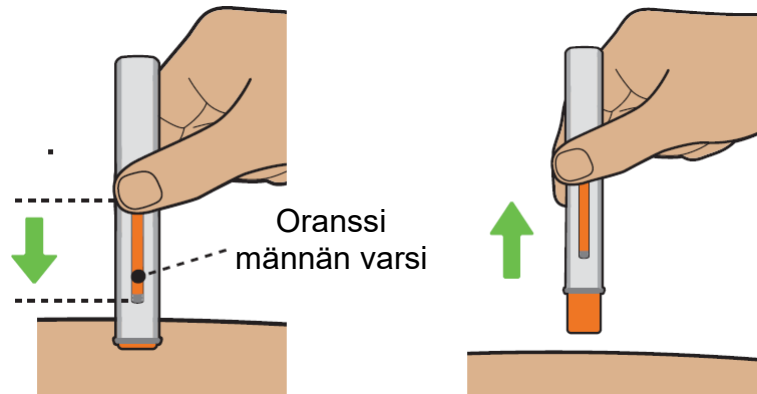
Älä liikuta, käännä tai muuta esitäytetyn kynän kulmaa pistoksen aikana.



Vaihe 7 Viimeistele pistos

a) Tarkista, että oranssi männän varsi on siirtynyt alaspäin koko tarkasteluikkunan täyttämiseksi. Jos oranssi mäntä ei täytä tarkasteluikkunaa, et ehkä ole saanut täyttä annosta. Jos näin tapahtuu tai jos sinulla on muita huolenaiheita, ota yhteyttä sinua hoitavaan terveydenhuollon ammattilaiseen.

b) Poista esitäytetty kynä nostamalla sitä suoraan ylöspäin. Kun neula on poistettu iholta, oranssi neulansuojus lukittuu paikalleen ja peittää neulan.



c) Pistoskohdassa saattaa olla pieni määrä verta tai nestettä. Tämä on normaalia.

Paina tarvittaessa vanupalloa tai sideharsoa alueen päällä ja laita siihen pieni laastari.

Älä käytä esitäytettyä kynää uudelleen.

Dawnzera-valmisteen hävittäminen

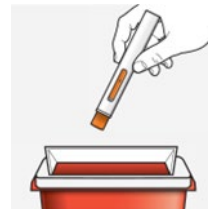
Vaihe 8 Hävitä esitäytetty kynä

a) Laita käytetty esitäytetty kynä terävien jätteiden säiliöön heti käytön jälkeen.

Älä hävitä esitäytettyä kynää talousjätteen mukana.

Älä kierrätä käytettyjen terävien jätteiden säiliötä.

Älä käytä esitäytettyä kynää tai kirkasta korkkia uudelleen.



Jos sinulla ei ole terävien jätteiden säiliötä, voit käyttää kotitalousjäteastiaa, joka

- on valmistettu kovaa kulutusta kestävästä muovista
- voidaan sulkea tiiviisti istuvalla, pistonkestävällä kannella ja josta ei pääse ulos teräviä esineitä
- on pystyasennossa ja vakaana käytön aikana
- on vuodonkestävä ja
- on merkitty asianmukaisesti varoittamaan säiliön sisällä olevasta vaarallisesta jätteestä.

Kun terävien jätteiden säiliö on melkein täynnä, sinun on noudatettava paikallisia ohjeita terävien jätteiden säiliön hävittämisestä.

Käytettyjen esitetyjen kynien hävittämistapoja saatetaan säädellä paikallisilla laeilla.

Älä hävitä käytettyä terävien jätteiden säiliötä kotitalousjätteen mukana, elleivät paikalliset ohjeet salli sitä. **Älä** kierrätä käytettyjen terävien jätteiden säiliötä.