

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dawnzera 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque stylo prérempli contient 80 mg de donidalorsen (sous forme de donidalorsen sodique) dans 0,8 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à jaune avec un pH d'environ 7,4 et une osmolalité d'environ 290 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dawnzera est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'AOH.

Posologie

La dose initiale recommandée chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus est de 80 mg de donidalorsen en injection sous-cutanée, une fois par mois.

Un intervalle d'administration de la dose de 80 mg une fois tous les 2 mois peut être envisagé si le patient est bien contrôlé (ex. absence de crise) pendant au moins 3 mois sous traitement par Dawnzera.

D'après les données cliniques, une réduction progressive du taux de crises est observée dès la première semaine après la dose initiale de donidalorsen avec un effet maximal attendu après 1 mois.

Il convient d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients atteints d'AOH à C1-INH normal chez qui une réduction insuffisante des crises après 4 mois de traitement a été observée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dawnzera n'est pas indiqué pour traiter les crises aiguës d'AOH (voir rubrique 4.4).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il convient d'informer le patient ou l'aidant d'administrer la dose dès que possible. Par la suite, le schéma posologique doit être repris à la fréquence d'administration prescrite (une fois par mois ou une fois tous les 2 mois) à partir de la date de la dernière dose administrée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique du donidalorsen n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

Dawnzera n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance modérée ou sévère. Le donidalorsen ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le risque.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique du donidalorsen n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Dawnzera n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou d'insuffisance rénale terminale. Le donidalorsen ne doit être utilisé chez ces patients que si le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le risque.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du donidalorsen chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Voir rubriques 4.8 et 5.1.

Changement de médicament prophylactique pour l'AOH

Les schémas thérapeutiques suivants (Tableau 1) sont recommandés pour les patients qui changent de traitement prophylactique de l'AOH, passant du bérotralstat, d'un inhibiteur de la C1 estérase ou du lanadélumab à Dawnzera (voir rubrique 5.1).

Tableau 1 : Schéma thérapeutique pour les patients passant d'un autre traitement prophylactique à Dawnzera.

Autre traitement prophylactique	Schéma thérapeutique recommandé lors du passage à Dawnzera
Bérotralstat	Continuer à prendre la dose habituelle de bérotralstat pendant 14 jours après le début du traitement par Dawnzera.
Inhibiteur de la C1 estérase	Continuer à administrer la dose habituelle d'inhibiteur de la C1 estérase pendant 14 jours après l'instauration du traitement par Dawnzera.
Lanadélumab	Administrer la dernière dose de lanadélumab 14 jours avant de commencer le traitement par Dawnzera.

Mode d'administration

Dawnzera est destiné exclusivement à une utilisation par voie sous-cutanée.

Dawnzera doit être administré sous forme d'injection sous-cutanée dans l'abdomen, la partie supérieure de la cuisse, ou pour les aidants uniquement, la partie supérieure et externe du bras. Il est recommandé d'effectuer une rotation des sites d'injection.

Dawnzera ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure, infectée ou présentant une coloration anormale.

Après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, un patient ou un aidant peut injecter Dawnzera si son médecin le considère approprié. Des instructions détaillées sur l'administration à l'aide du stylo prérempli sont données dans la notice et les instructions d'utilisation.

Pour des instructions supplémentaires sur la préparation et les précautions particulières de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité y compris anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, ont été observées (voir rubrique 4.8). En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, l'administration de donidalorsen doit être immédiatement arrêtée et un traitement adapté doit être instauré.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité et doivent être informés de consulter rapidement un médecin et d'interrompre l'utilisation du donidalorsen en cas de réactions d'hypersensibilité graves.

Informations générales

Dawnzera n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH. En cas de survenue d'une crise d'AOH aiguë, un traitement personnalisé doit être instauré avec un médicament de secours approuvé.

Les données disponibles sur l'utilisation du donidalorsen chez les patients atteints d'AOH à C1-INH normal sont limitées (voir rubrique 5.1). Les patients atteints d'AOH à C1-INH normal porteurs de mutations qui ne sont pas associées à la voie du système kallikréine-kinine (SKK) ne devraient pas répondre à Dawnzera.

Il est recommandé de réaliser des tests génétiques, si disponibles, conformément aux directives actuelles sur l'AOH et d'arrêter le traitement si aucune réponse clinique n'est observée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes interactions

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec le donidalorsen. Des études *in vitro* montrent que le donidalorsen n'est ni un substrat ni un inhibiteur des transporteurs, qu'il

n'interagit pas avec des substances actives fortement liées aux protéines plasmatiques et qu'il n'est ni un substrat ni un inhibiteur/inducteur des enzymes du cytochrome (CYP) P450. Le donidalorsen ne devrait pas provoquer ou être affecté par des interactions médicamenteuses médiées par les transporteurs de médicaments, la liaison aux protéines plasmatiques ou les enzymes du CYP.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du donidalorsen chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du donidalorsen pendant la grossesse.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de donidalorsen/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec donidalorsen en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'effet de ce médicament sur la fertilité chez l'être humain. Aucun effet du donidalorsen sur la fertilité et la toxicité sur le développement embryonnaire précoce n'a été observé dans des modèles murins (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dawnzera n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) les plus fréquemment observés chez les patients traités par 80 mg de donidalorsen toutes les 4 semaines étaient les réactions au site d'injection (24,4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables associés au donidalorsen issus des essais cliniques sont présentés ci-dessous. Tous les EIM sont énumérés par classe de systèmes d'organes et par fréquence ; très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés avec le donidalorsen

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable du médicament	Fréquence
------------------------------	---------------------------------	-----------

Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (y compris anaphylaxie)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ^a	Très fréquent
Investigations	Enzymes hépatiques augmentées ^b	Très fréquent

^a Les réactions au site d'injection comprennent également : érythème, altération de la couleur, douleur, prurit, induration, hématome, ecchymose, exfoliation, hypersensibilité et gonflement.

^b Essentiellement légères, et concernant principalement l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT).

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypersensibilité y compris anaphylaxie

Dans les essais cliniques, une réaction d'hypersensibilité grave à savoir une réaction anaphylactique a été rapportée chez un patient. Les symptômes comprenaient éruption cutanée généralisée, dyspnée, douleur thoracique et gonflement péri-oral (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Réactions au site d'injection

Au cours des essais en double aveugle, contrôlés par placebo, des réactions au site d'injection ont été observées. Toutes les réactions au site d'injection étaient non graves, d'intensité légère à modérée et ont généralement disparu avec le temps. Chez certains patients, les réactions au site d'injection telles qu'un érythème, un prurit et une altération de la couleur au site d'injection ont persisté pendant 2 jours ou plus. Chez un patient ayant reçu des doses supérieures à celles indiquées dans le protocole, une altération de la couleur au site d'injection a entraîné l'arrêt définitif du traitement.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi du donidalorsen a été évaluée dans un essai clinique en double aveugle, contrôlé par placebo, dans un sous-groupe de 7 patients adolescents âgés de 12 à 17 ans. Le profil de sécurité chez ces patients adolescents était similaire au profil observé chez les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune information permettant d'identifier les signes et symptômes potentiels d'un surdosage. En cas d'apparition de symptômes, un traitement symptomatique est recommandé. Il n'existe pas d'antidote.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments utilisés en hématologie, médicaments utilisés pour traiter l'angioedème héréditaire, code ATC : B06AC09.

Mécanisme d'action

Le donidalorsen est un oligonucléotide antisens (ASO) 2'-O-méthoxyéthyl modifié conjugué à un fragment de N-acétylgalactosamine (GalNAc₃) triantennaire qui provoque une dégradation médiée par la ribonucléase H1 (RNase H1) de l'ARNm de la prékallikréine (PKK) par le biais d'une liaison sélective à l'ARNm de la PKK, ce qui entraîne une réduction de la production de la protéine PKK. La PKK est une proenzyme de la kallikréine plasmatique, qui entraîne la libération de bradykinine, un puissant vasodilatateur provoquant une inflammation et un gonflement dans l'AOH.

Effets pharmacodynamiques

Dans l'essai 1, un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, de 24 semaines, mené chez des patients adultes et pédiatriques (≥ 12 ans) atteints d'AOH type 1 ou d'AOH type 2 (voir efficacité et sécurité cliniques ci-dessous), une diminution des concentrations plasmatiques de PKK a été observée. La variation moyenne en pourcentage des concentrations plasmatiques minimales de PKK entre le début de l'étude et la semaine 24 indiquait des réductions de 73 % et 47 % après le traitement par donidalorsen 80 mg toutes les 4 semaines et toutes les 8 semaines, respectivement, contre 2 % dans le groupe placebo.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Dawnzera dans la prévention des crises d'angioedème chez les patients a été étudiée dans l'essai 1.

Essai 1 – « OASIS-HAE »

Dans l'essai 1 étaient inclus 90 (48 femmes et 42 hommes) patients adultes et pédiatriques (≥ 12 ans) présentant au moins 2 crises confirmées par l'investigateur au cours de la période de pré-inclusion de 8 semaines et ayant reçu au moins 1 dose de médicament expérimental (ME). Les patients pédiatriques comprenaient 7 adolescents âgés de 12 ans et plus ; en outre, dans l'essai ont été inclus 2 patients âgés (≥ 65 ans). Trois patients avaient un poids corporel < 50 kg au début de l'étude, dont 2 étaient des adolescents (voir également rubrique 5.2). Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 dans 1 des 2 groupes pour recevoir le traitement à l'étude soit une fois toutes les 4 semaines (groupe 1x/4 sem.), soit une fois toutes les 8 semaines (groupe 1x/8 sem.). Dans chaque groupe, les patients ont été randomisés selon un rapport de 3:1 pour recevoir une dose de 80 mg de Dawnzera ou un volume correspondant de placebo. Les 2 groupes traités par placebo ont été combinés pour l'analyse. Les patients devaient arrêter de prendre d'autres médicaments prophylactiques pour l'AOH avant d'entrer dans l'essai ; cependant, tous les patients étaient autorisés à utiliser des médicaments de secours pour le traitement de la crise aiguë d'AOH.

Globalement, 93 % des patients souffraient d'AOH type 1 et 7 % d'AOH type 2. Des antécédents de crises d'angioedème laryngé ont été rapportés chez 52 % des patients, et 18 % des patients étaient sous traitement prophylactique avant l'inclusion. Le taux moyen de crises d'AOH pendant la période de pré-inclusion prospective (taux de crises à l'entrée dans l'étude) était de 3,33 (ET 2,086) crises/4 semaines, et un taux de crises > 2 crises/4 semaines a été observé chez 69 % de l'ensemble des patients.

Le donidalorsen administré toutes les 4 ou 8 semaines a entraîné des réductions statistiquement significatives du taux de crises d'AOH (nombre de crises d'AOH confirmées par l'investigateur par période de 4 semaines) par rapport au placebo. Une réponse durable au donidalorsen avec des diminutions moyennes par rapport à l'entrée dans l'étude du taux de crises d'AOH a été observée tout au long de la période de traitement dans les groupes de traitement Dawnzera.

Tableau 3 : Résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires de l'efficacité (population totale d'analyse)

Statistiques des critères d'évaluation	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg 1x/4 sem. (N = 45)	Dawnzera 80 mg 1x/8 sem. (N = 23)
Taux de crises d'AOH par période de 4 semaines entre l'entrée dans l'étude et la semaine 24*			
Moyenne des MC (IC à 95 %) du taux de crises	2,26 (1,66 ; 3,09)	0,44 (0,27 ; 0,73)	1,02 (0,65 ; 1,59)
% de réduction (IC à 95 %) par rapport au placebo		-81 (-89 ; -65)	-55 (-74 ; -22)
Valeur de p du test chi carré de Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Taux de crises d'AOH par période de 4 semaines de la semaine 4 à la semaine 24			
Moyenne des MC (IC à 95 %) du taux de crises à partir de la deuxième dose (semaine 4)	2,25 (1,59 ; 3,18)	0,30 (0,15 ; 0,58)	0,90 (0,53 ; 1,52)
% de réduction (IC à 95 %) par rapport au placebo à partir de la deuxième dose (Semaine 4)		-87 (-94 ; -72)	-60 (-79 ; -25)
Valeur de p du test chi carré de Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Taux de crises d'AOH modérées ou sévères[†] par période de 4 semaines de la semaine 4 à la semaine 24			
Moyenne des MC (IC à 95 %) du taux de crises modérées ou sévères à partir de la deuxième dose (semaine 4)	1,15 (0,72 ; 1,83)	0,12 (0,04 ; 0,35)	0,68 (0,37 ; 1,23)
% de réduction (IC à 95 %) par rapport au placebo à partir de la deuxième dose (Semaine 4)		-89 (-97 ; -66)	-41 (-72 ; 26)
Valeur de p du test chi carré de Wald		< 0,001 [‡]	NS
Crises d'AOH par période de 4 semaines nécessitant un traitement aigu de la semaine 4 à la semaine 24			
Moyenne des MC (IC à 95 %) des crises d'AOH nécessitant un traitement aigu à partir de la deuxième dose (semaine 4)	1,80 (1,23 ; 2,62)	0,15 (0,06 ; 0,39)	0,59 (0,31 ; 1,15)
% de réduction (IC à 95 %) par rapport au placebo à partir de la deuxième dose (Semaine 4)		-92 (-97 ; -77)	-67 (-85 ; -29)
Valeur de p du test chi carré de Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

IC = intervalle de confiance ; AOH = angioedème héréditaire ; MC = moindres carrés ; N = nombre de patients dans le groupe de traitement spécifique ; NS = non significatif sur le plan statistique ; 1x/4 sem. = toutes les 4 semaines ; 1x/8 sem. = toutes les 8 semaines.

* Critère principal d'évaluation de l'efficacité = comparaison du nombre normalisé en fonction du temps de crises d'AOH confirmées par l'investigateur par période de 4 semaines entre l'entrée dans l'étude et la semaine 24 entre le groupe Dawnzera 80 mg 1x/4 sem. et le groupe placebo.

† Modérée : limitation légère à modérée de l'activité, une certaine assistance est nécessaire ; sévère : limitation marquée de l'activité, assistance requise.

‡ Statistiquement significatif.

Pour 4 patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) dans le groupe 1x/4 sem., une diminution de 97,1 % (IC à 95 % : -106,26 % à -88,01 %) par rapport à la valeur de référence (période de pré-inclusion) du taux de crises d'AOH normalisé en fonction du temps (par période de 4 semaines) a été observée entre la semaine 0 et la semaine 24.

Les autres critères d'évaluation secondaires prédéfinis de l'essai comprenaient la proportion de répondeurs au médicament expérimental et le pourcentage de patients qui présentaient une activité bien contrôlée de l'angioedème. La proportion de patients présentant une réduction ≥ 50 %, ≥ 70 %, ≥ 90 % et de 100 % (absence de crise) du taux de crises d'AOH entre la semaine 4 et la semaine 24, par rapport à l'entrée dans l'étude, dans le groupe de traitement par Dawnzera, était de 93 %, 82 %, 62 % et 53 %, respectivement, dans le groupe 80 mg 1x/4 sem., et de 83 %, 65 %, 48 % et 35 %, respectivement, dans le groupe 80 mg 1x/8 sem., par rapport à 27 %, 18 %, 9 %, et 9 %, respectivement, dans le groupe placebo.

Le nombre de patients qui présentaient une maladie bien contrôlée à la semaine 24 dans le groupe de traitement par Dawnzera d'après le score au test de contrôle de l'angioedème (Angioedema Control Test, AECT) ≥ 10 à la semaine 24 était de 41 (91 %) dans le groupe 80 mg 1x/4 sem. et de 17 (74 %) dans le groupe 80 mg 1x/8 sem., contre 9 (41 %) dans le groupe placebo.

Qualité de vie liée à la santé

Une amélioration du score total du questionnaire portant sur la qualité de vie dans l'angioedème (AE-QoL) a été observée dans les groupes de traitement par Dawnzera par rapport au placebo. Une réduction de 6 points est considérée comme une amélioration cliniquement significative. Pour le score total AE-QoL à la semaine 24, la variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'entrée dans l'étude dans le groupe de traitement par Dawnzera était de -24,8 et -19,9 pour le groupe 80 mg 1x/4 sem. ($p < 0,001$) et le groupe 80 mg 1x/8 sem., respectivement, contre -6,2 dans le groupe placebo.

Essai 2 – « OASISplus »

Au total, 147 patients adultes et pédiatriques (≥ 12 ans) atteints d'AOH 1 ou d'AOH 2 ont reçu au moins 1 dose de Dawnzera dans un essai d'extension en ouvert (essai 2) d'une durée maximale de 3 ans. Parmi ceux-ci, 83 patients avaient déjà été traités par Dawnzera ou placebo dans l'essai 1 et ont été inclus dans le groupe de patients reconduits. Les patients non-reconduits ($n = 64$) devaient continuer à prendre leur traitement prophylactique antérieur contre l'AOH (bérotralstat, inhibiteurs de la C1 estérase ou lanadélumab) pendant la période de pré-inclusion, conformément aux schémas thérapeutiques recommandés respectifs en fonction de la demi-vie de chaque médicament (voir rubrique 4.2).

Groupe de patients reconduits dans l'extension en ouvert (patients transférés de l'essai 1, $n = 83$)

Après 52 semaines de traitement par Dawnzera, les patients ont présenté une réduction moyenne durable de 93 % du taux de crises d'AOH par rapport au début de l'étude (0,22 contre 3,42 crises/4 semaines), avec une maladie bien contrôlée selon le score AECT, passant de 20,3 % à 91,3 % dans le groupe 1x/4 sem. et de 41,7 % à 100,0 % dans le groupe 1x/8 sem., parallèlement aux améliorations des scores QdV-AO à la semaine 24.

Groupe de patients non reconduits (patients précédemment traités par d'autres médicaments prophylactiques à long terme pour l'AOH, $n = 64$)

Pendant le passage du lanadélumab, du bérotralstat ou d'un inhibiteur de la C1-estérase à Dawnzera, aucune augmentation du taux de crises d'AOH n'a été observée, avec une réduction des taux moyens de 66,1 % (IC à 95 % : -79,69 à -52,55) à la semaine 52, avec une amélioration du contrôle global de la maladie selon le score AECT passant de 66,7 % à 93,0 % à la semaine 16, et des scores AE-QoL montrant une réduction significative dans tous les groupes.

Essai 3 – Essai de phase 2 incluant des patients atteints d'AOH à C1-INH normal

L'essai 3 de phase 2 comprenait un bras en ouvert pour les patients atteints d'AOH à C1-INH normal. Il incluait 3 patients adultes ayant reçu du donidalorsen 80 mg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines au maximum. Aucun des patients n'était porteur d'une mutation établie du facteur XII, du plasminogène ou de l'angiopoïétine-1 et un seul avait des antécédents familiaux positifs.

Pour les 3 patients atteints d'AOH à C1-INH normal, on a observé une réduction globale de 76 % du taux de crises d'AOH pendant la période de traitement. La réduction du taux moyen de crises d'AOH était comprise entre 4,23 crises/4 semaines pendant la période de pré-inclusion et 1,52 crise/4 semaines entre l'entrée dans l'étude et la semaine 16. Un patient n'a présenté aucune crise entre la semaine 1 et la fin du traitement. La qualité de vie a été améliorée parallèlement.

Une réduction du taux mensuel de crises d'angioedème confirmé par l'investigateur a été observée chez les trois patients inclus atteints d'AOH avec des taux normaux d'inhibiteur de la C1 aux dosages fonctionnel et antigénique après l'administration mensuelle de 80 mg de donidalorsen.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été fréquemment détectés. Les AAM n'ont pas eu d'impact sur les concentrations plasmatiques maximales, mais ont augmenté les concentrations plasmatiques résiduelles. Aucune preuve d'impact des AAM sur la pharmacodynamique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi n'a été observée, cependant, les données disponibles sont limitées pour tirer des conclusions définitives.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Dawnzera dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'angioedème héréditaire pour la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire. Voir rubrique 4.2.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du donidalorsen ont été évaluées après l'administration sous-cutanée de doses multiples toutes les 4 semaines chez des sujets sains et toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines chez des patients atteints d'AOH.

L'exposition au donidalorsen (aire sous la courbe [ASC] des concentrations plasmatiques en fonction du temps) a augmenté de manière dose-dépendante après des doses sous-cutanées allant de 20 à 80 mg chez des volontaires sains, mais elle était plus que proportionnelle à la dose sur l'ensemble de la plage de doses.

Les estimations de paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique) de la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre ($C_{max,eq}$), de la concentration plasmatique minimale ($C_{min,eq}$) et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur l'intervalle d'administration ($ASC_{T,eq}$) sont présentées dans le Tableau 4. Aucune accumulation de la C_{max} et de l'ASC du donidalorsen n'a été observée dans le plasma après des administrations répétées toutes les 4 semaines.

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques simulés à partir de l'analyse de pharmacocinétique de population après l'administration de donidalorsen 80 mg 1x/4 sem. ou 80 mg 1x/8 sem. chez des patients atteints d'AOH à l'état d'équilibre

Paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique)	Donidalorsen	
	80 mg 1x/4 sem.	80 mg 1x/8 sem.
$C_{max,eq}$ (ng/ml)	417	416
$C_{min,eq}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$ASC_{T,eq}$ (ng·h/ml)	5 240	5 210

$ASC_{T,eq}$ = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur l'intervalle d'administration à l'état d'équilibre ; $C_{max,eq}$ = concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre ; $C_{min,eq}$ = concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre ; 1x/4 sem. = toutes les 4 semaines ; 1x/8 sem. = toutes les 8 semaines.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée, le donidalorsen est absorbé avec un délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale d'environ 2,5 heures après l'administration, d'après les estimations de la pharmacocinétique de population.

Distribution

Le donidalorsen devrait être principalement distribué au niveau hépatique et au niveau du cortex rénal après une administration sous-cutanée. L'estimation de la pharmacocinétique de population du volume de distribution apparent pour le compartiment central (V_c/F) et périphérique (V_p/F) était de 69,8 l et 1 840 l, respectivement. Le donidalorsen est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (taux de liaison > 98 %) *in vitro*.

Biotransformation

Le donidalorsen est métabolisé par les endonucléases et les exonucléases en fragments oligonucléotidiques courts de différentes tailles dans le foie.

Élimination

L'estimation de la PK de population de la demi-vie d'élimination terminale du donidalorsen chez un patient typique atteint d'AOH est d'environ 1 mois.

La fraction moyenne de l'ASO inchangé éliminée dans les urines était inférieure à 1 % de la dose administrée chez les sujets sains dans les 24 heures. Les métabolites associés au ligand sont très peu libérés dans la circulation et sont ensuite rapidement excrétés dans l'urine ou les selles.

Populations particulières

Les analyses de pharmacocinétique de population et pharmacodynamiques n'ont mis en évidence aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique du donidalorsen en fonction de l'âge (12 à 74 ans), du sexe, de l'insuffisance rénale légère ($DFGe \geq 60$ à < 90 ml/min/1,73 m²) ou de l'insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine totale $\leq 1 \times$ LSN et taux d'ASAT $> 1 \times$ LSN, ou taux de bilirubine totale > 1 à $1,5$ LSN et tout taux d'ASAT). Concernant le poids corporel, les valeurs prédites de l'ASC du donidalorsen pour la plage de poids corporel de 30 à 40 kg étaient $> 17\,500$ ng·h/ml, $> 10\,000$ ng·h/ml pour la plage de 40 à 50 kg et environ $10\,000$ ng·h/ml pour la plage de 50 à 60 kg. Les valeurs correspondantes pour les patients avec un poids corporel > 60 kg étaient $< 7\,500$ ng·h/ml. Le donidalorsen n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, une insuffisance rénale terminale ou une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Cancérogenèse

Dans une étude de cancérogenèse de 6 mois chez des souris transgéniques (Tg.rasH2), l'administration sous-cutanée de donidalorsen (5, 10, 20 ou 60 mg/kg) ou d'un substitut spécifique aux rongeurs (10 mg/kg) une fois toutes les 2 semaines n'a pas entraîné d'augmentation des tumeurs malignes, ce qui indique une absence de risque cancérogène chez l'homme.

Génotoxicité

Les résultats des tests de génotoxicité réalisés *in vitro* (mutation bactérienne inverse, aberration chromosomique sur des cellules pulmonaires de hamster chinois) et *in vivo* (test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris) étaient négatifs pour le donidalorsen.

Grossesse, allaitement et fertilité

L'administration sous-cutanée de donidalorsen (0, 5, 10 ou 20 mg/kg/semaine) ou d'un inhibiteur actif de la prékallikréine (PKK) des rongeurs (5 mg/kg/semaine) à des souris tous les deux jours tout au long de la gestation et toutes les semaines tout au long de la lactation n'a entraîné aucun effet indésirable sur le développement prénatal et postnatal.

Dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal chez la souris, les concentrations de donidalorsen dans le lait maternel des souris allaitantes ont augmenté de manière dose-dépendante à des doses ≥ 10 mg/kg/semaine, mais ces concentrations de donidalorsen dans le lait maternel étaient $> 3\,000$ fois inférieures aux concentrations tissulaires observées. Bien que le donidalorsen ait été détecté dans le lait maternel de souris, une exposition systémique chez les petits n'était pas attendue en raison de l'absence d'absorption orale du donidalorsen.

Dans les études menées chez l'animal, l'administration de donidalorsen ou d'un substitut pharmacologiquement actif spécifique aux rongeurs dans une étude combinée de toxicité sur la fertilité et le développement embryofœtal chez la souris n'a pas eu d'effets sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur le développement embryofœtal.

L'administration sous-cutanée de donidalorsen (0, 1, 4 ou 10 mg/kg/semaine) ou d'un inhibiteur actif de la PKK spécifique aux rongeurs (4 mg/kg/semaine) à des souris mâles et femelles toutes les semaines, avant et pendant l'accouplement, et le traitement tous les deux jours chez les femelles pendant toute la période d'organogenèse, n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité, la gestation ou le développement embryofœtal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrogénophosphate de sodium (E 339)

Hydrogénophosphate disodique (E 339)

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique (E 507) (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (E 524) (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Dawnzera peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une période unique de 6 semaines maximum, mais pas au-delà de la date de péremption.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conservez le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution stérile de 0,8 ml dans une seringue en verre de type I à usage unique équipée d'une aiguille en acier inoxydable, d'un protège-aiguille rigide et d'un bouchon-piston en élastomère chlorobutyle siliconé. Le contenant primaire rempli et un stylo sont assemblés en un stylo prérempli, qui est étiqueté et conditionné dans une boîte opaque avec une cloison pour sécuriser le stylo prérempli et le protéger de la lumière.

Boîte d'un stylo prérempli.

Boîte de trois stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Avant l'initiation du traitement, les patients et/ou les aidants doivent être formés de manière appropriée à la préparation et à l'administration de Dawnzera (voir les Instructions d'utilisation).

- Le stylo prérempli à dose unique doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection afin qu'il puisse atteindre la température ambiante. Ne pas utiliser d'autres méthodes pour le réchauffer.
- Le stylo prérempli doit être inspecté visuellement avant utilisation. La solution doit être limpide et incolore à jaune. La solution ne doit pas être injectée si elle semble congelée. Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé si un trouble, des particules ou une coloration anormale sont observés avant l'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Tjoapack Netherlands B.V
Nieuwe Donk 9
4879 CA Etten-Leur
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Dawnzera 80 mg, solution injectable en stylo prérempli
donidalorsen

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 80 mg de donidalorsen (sous forme de donidalorsen sodique) dans 0,8 ml de solution

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Dihydrogénophosphate de sodium (E 339), hydrogénophosphate disodique (E 339), chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (E 507), hydroxyde de sodium (E 524). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 stylo prérempli
3 stylos préremplis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.
Voie sous-cutanée.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une période unique de 6 semaines maximum.

Date limite d'utilisation : _____

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2001/001 (boîte d'un stylo)

EU/1/25/2001/002 (boîte de trois stylos)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Dawnzera

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Dawnzera 80 mg, solution injectable
donidalorsen
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,8 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Dawnzera 80 mg, solution injectable en stylo prérempli donidalorsen

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Dawnzera et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dawnzera
3. Comment utiliser Dawnzera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Dawnzera
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Dawnzera et dans quels cas est-il utilisé

Dawnzera est un type de médicament appelé oligonucléotide antisens qui contient la substance active, le donidalorsen. Il est utilisé chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'angioedème héréditaire (AOH) pour prévenir les crises d'angioedème.

L'AOH est une maladie héréditaire dans laquelle le sang ne contient pas un taux suffisant d'une protéine appelée « inhibiteur de la C1 » ou dans laquelle l'inhibiteur de la C1 ne fonctionne pas correctement. Cela entraîne l'accumulation de « kallikréine plasmatique », qui à son tour libère de grandes quantités d'une substance appelée « bradykinine » dans la circulation sanguine. Des taux élevés de bradykinine provoquent la dilatation des vaisseaux sanguins et la fuite de liquide dans les tissus environnants, ce qui entraîne les crises de gonflement observées dans l'AOH. Les symptômes peuvent comprendre des douleurs à l'estomac et un gonflement des mains et des pieds, du visage, des paupières, des lèvres ou de la langue, des cordes vocales (larynx), ce qui peut provoquer des difficultés respiratoires, des organes génitaux, de l'estomac et des intestins.

La substance active de Dawnzera, le donidalorsen, bloque l'activité de la kallikréine plasmatique, ce qui permet de réduire la quantité de bradykinine dans la circulation sanguine et de prévenir les symptômes de l'AOH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Dawnzera

N'utilisez jamais Dawnzera

Si vous êtes allergique au donidalorsen ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Dawnzera.

Dawnzera peut provoquer des réactions allergiques graves (voir rubrique 4). Si vous présentez une réaction allergique sévère à Dawnzera, demandez **immédiatement** une assistance médicale d'urgence.

Les symptômes peuvent inclure :

- éruption cutanée
- difficultés à respirer
- oppression thoracique
- respiration sifflante
- gonflement autour de la bouche
- battements cardiaques rapides

Dawnzera n'est pas destiné à être utilisé pendant une crise aiguë d'AOH. En cas de crise aiguë d'AOH, vous devez utiliser votre médicament de secours habituel pour la traiter.

Enfants et adolescents

Dawnzera n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Dawnzera

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Dawnzera n'est pas connu pour avoir un effet sur d'autres médicaments ou être affecté par d'autres médicaments.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Il existe des données limitées sur la sécurité d'emploi de Dawnzera pendant la grossesse et l'allaitement. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du donidalorsen pendant la grossesse.

Ce médicament peut être excrété dans le lait maternel et l'effet de ce médicament sur votre bébé n'est pas connu. Votre médecin discutera avec vous de l'arrêt du traitement par ce médicament pendant l'allaitement ou de l'arrêt de l'allaitement.

Votre médecin vous parlera des risques et des bénéfices de l'utilisation de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Dawnzera contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par stylo prérempli, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Dawnzera

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Dawnzera est une solution fournie dans un stylo prérempli pour injection à usage unique.

Quelle quantité de Dawnzera utiliser

La dose recommandée est d'un stylo prérempli une fois par mois. Si vous n'avez pas eu de crises pendant une longue période, votre médecin peut changer la fréquence d'administration à un stylo tous les 2 mois.

Comment injecter Dawnzera

Votre traitement sera instauré et suivi sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'AOH. L'injection peut être réalisée par vous-même ou un aidant après une formation appropriée. Avant de l'utiliser pour la première fois, un médecin, un pharmacien ou une infirmière doit vous montrer comment préparer et injecter correctement Dawnzera. Vous ou une autre personne ne devez pas réaliser l'injection avant d'avoir été formé à injecter le médicament.

Si vous injectez vous-même Dawnzera ou si votre aidant vous l'injecte, vous ou votre aidant devez lire attentivement et suivre les instructions détaillées dans la rubrique « Instructions d'utilisation ».

- Dawnzera doit être injecté sous la peau (injection sous-cutanée).
- **Ne réalisez pas** l'injection
 - dans la zone de 5 cm entourant le nombril (ombilic).
 - dans une peau sensible, contusionnée, rouge, dure, infectée ou avec une coloration anormale.
 - dans des cicatrices ou une peau lésée.
- Insérez l'aiguille dans le tissu adipeux du ventre (abdomen), du dessus des cuisses ou de la partie supérieure et externe du bras.
- Les injections dans la partie supérieure et externe du bras doivent être réalisées uniquement par des aidants.
- Changez de site d'injection à chaque fois.
- Utilisez chaque stylo prérempli de Dawnzera une seule fois.

Si vous avez utilisé plus de Dawnzera que vous n'auriez dû

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez utilisé une trop grande quantité de Dawnzera.

Si vous oubliez d'utiliser Dawnzera

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Injectez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. Par la suite, l'administration doit être reprise à la fréquence d'administration prescrite (une fois par mois ou une fois tous les 2 mois) à partir de la date de la dernière dose administrée.

Si vous arrêtez d'utiliser Dawnzera

Il est important que vous continuiez à injecter Dawnzera selon les instructions de votre médecin, même si vous vous sentez mieux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ce médicament peut provoquer une réaction allergique grave (catégorie de fréquence : **fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Si vous présentez une réaction allergique grave, **informez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère**. Les symptômes comprennent :

- éruption cutanée
- difficultés à respirer
- oppression thoracique
- respiration sifflante
- gonflement autour de la bouche
- battements cardiaques rapides

Prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants.

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- Réactions au site d'injection. Les symptômes peuvent inclure rougeur, changement de couleur de la peau, douleur, démangeaisons, durcissement, hématome (saignement sous la peau au site d'injection), ecchymose (« bleu »), desquamation de la peau, réaction allergique ou gonflement.
- Analyses de sang montrant des modifications du bilan hépatique.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Dawnzera

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conservez le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le stylo prérempli peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une période unique de 6 semaines maximum, mais pas au-delà de la date de péremption.

Si vous conservez Dawnzera à température ambiante, inscrivez la date limite d'utilisation sur l'emballage d'origine. La date limite d'utilisation correspond à un maximum de 6 semaines après la sortie du réfrigérateur du médicament, et doit être notée dans l'espace prévu sur l'emballage d'origine pour une conservation à température ambiante ne dépassant pas 30 °C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que :

- le capuchon transparent est absent ou non fixé.
- la date de péremption (EXP) ou la date limite d'utilisation est dépassée.
- le médicament semble congelé, trouble, avoir une coloration anormale ou contient des particules.
- le stylo prérempli semble endommagé.

Ne jetez aucun médicament avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Dawnzera

- La substance active est le donidalorsen. Chaque stylo prérempli contient 80 mg de donidalorsen (sous forme de donidalorsen sodique) dans 0,8 ml de solution.
- Les autres composants sont le dihydrogénophosphate de sodium (E 339), l'hydrogénophosphate disodique (E 339), le chlorure de sodium, l'eau pour préparations injectables, l'acide chlorhydrique (E 507) (pour l'ajustement du pH), l'hydroxyde de sodium (E 524) (pour l'ajustement du pH) – voir rubrique 2 « Dawnzera contient du sodium ».

Comment se présente Dawnzera et contenu de l'emballage extérieur

Dawnzera est une solution injectable limpide, incolore à jaune, contenue dans un stylo prérempli.

Dawnzera est disponible sous la forme de :

- conditionnement unitaire contenant un stylo prérempli dans une boîte
- conditionnement unitaire contenant trois stylos préremplis dans une boîte

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 CA Etten-Leur
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irlande

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malte

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

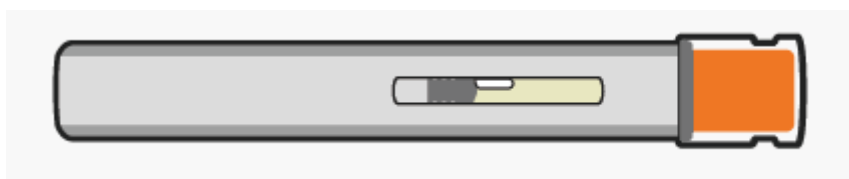
<----->

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Dawnzera 80 mg, solution injectable en stylo prérempli

Ces Instructions d'utilisation contiennent des informations sur la façon d'injecter **Dawnzera** à l'aide du stylo prérempli.

Lisez ces « Instructions d'utilisation » avant de commencer à utiliser votre stylo prérempli Dawnzera et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. Elles peuvent contenir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas une consultation avec votre professionnel de santé pour discuter de votre maladie ou de votre traitement. Votre professionnel de santé doit vous montrer ou montrer à votre aidant, comment utiliser correctement le stylo prérempli **Dawnzera**. Si vous ou votre aidant avez des questions, parlez-en à votre professionnel de santé.



Informations importantes :

- **Dawnzera** est injecté sous la peau (utilisation sous-cutanée) uniquement.
- Chaque stylo prérempli contient 1 dose unique et ne peut être utilisé qu'une seule fois.
- **Ne retirez pas** le capuchon transparent avant d'être prêt à injecter **Dawnzera** (voir l'étape 5).
- **Ne partagez pas** votre stylo prérempli avec une autre personne.
- N'utilisez **pas** le stylo prérempli s'il semble endommagé.

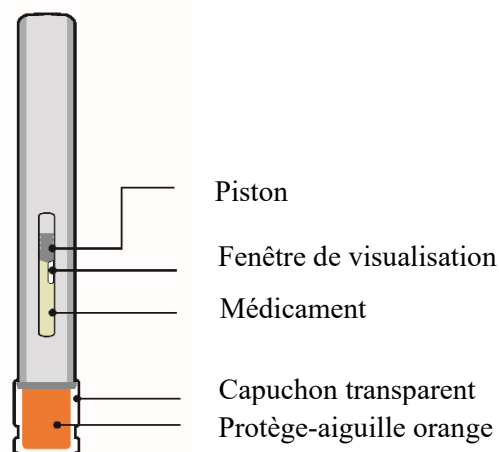
Informations de conservation :

- Conservez le stylo prérempli au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son emballage d'origine.
- Si nécessaire, le stylo prérempli peut être conservé à une température ambiante ne dépassant pas 30 °C dans son emballage d'origine pendant 6 semaines maximum.
- Si vous conservez Dawnzera à température ambiante, inscrivez la date limite d'utilisation sur l'emballage d'origine. La date limite d'utilisation correspond à un maximum de 6 semaines après la sortie du réfrigérateur du médicament, et doit être notée dans l'espace prévu sur l'emballage d'origine pour la conservation à une température ambiante ne dépassant pas 30 °C.
- Si vous n'utilisez pas le stylo prérempli conservé à température ambiante dans les 6 semaines, jetez-le.
- Conservez le stylo prérempli dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation.
- **Ne conservez pas** le stylo prérempli si le capuchon transparent a été retiré.

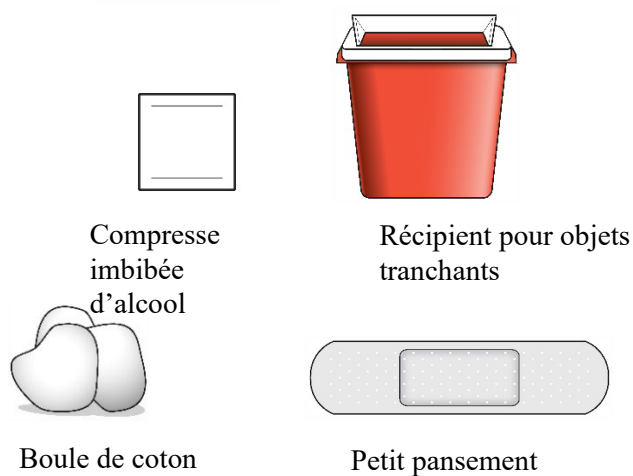
Tenir Dawnzera hors de la vue et de la portée des enfants.

Présentation de Dawnzera

Stylo prérempli à dose unique



Autres fournitures (non incluses)



Préparation de l'injection de Dawnzera

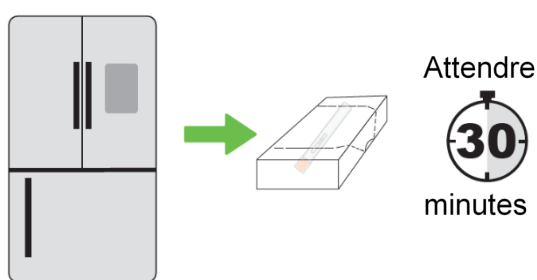
Étape 1 Retrait du réfrigérateur

a) Sortez le stylo prérempli du réfrigérateur.

b) **Conservez le stylo prérempli dans son emballage d'origine** et laissez le stylo prérempli revenir à température ambiante pendant 30 minutes avant l'injection.

c) Lorsqu'un stylo prérempli d'une boîte de 3 stylos est sorti du réfrigérateur, **remplacez les stylos préremplis restants dans le réfrigérateur** pour une utilisation ultérieure jusqu'à ce que vous en ayez besoin.

N'essayez **pas** d'accélérer le processus de réchauffement en utilisant d'autres sources de chaleur, comme un micro-ondes ou de l'eau chaude.



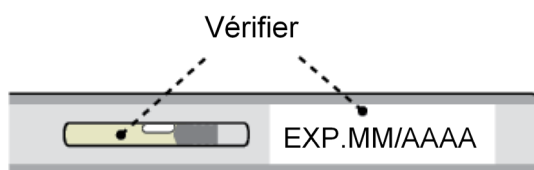
Étape 2 Inspection du médicament

a) Vérifiez la date de péremption (EXP) sur le stylo ainsi que la date limite d'utilisation sur l'emballage d'origine si le médicament a été conservé à une température ambiante ne dépassant pas 30 °C.

b) Vérifiez le médicament par la fenêtre de visualisation. Le médicament **Dawnzera** doit être limpide et incolore à jaune. Il ne doit pas contenir de particules. La présence de bulles d'air dans la solution est normale.

N'utilisez **pas** le stylo prérempli si :

- le capuchon transparent est absent ou non fixé.
- la date de péremption (EXP) ou la date limite d'utilisation est dépassée.
- le médicament semble congelé, trouble, avoir une coloration anormale ou contenir des particules.
- le stylo prérempli semble endommagé.



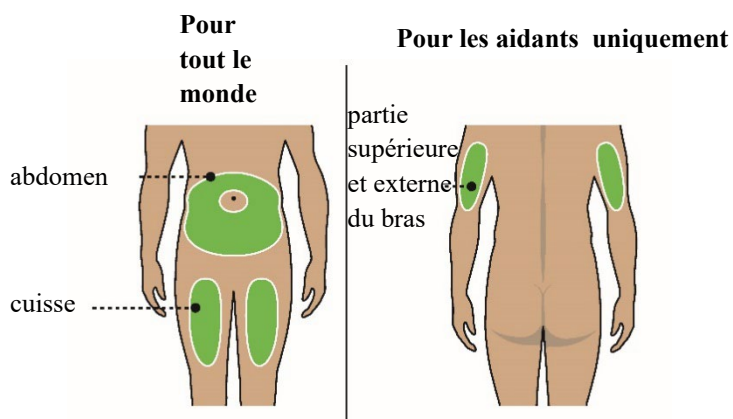
Étape 3 Choix du site d'injection

a) Choisissez un site d'injection sur le ventre ou le dessus de la cuisse.

b) Seuls les aidants peuvent choisir la partie supérieure et externe du bras.

Ne réalisez pas l'injection :

- dans une zone de 5 cm autour du nombril (ombilic).
- dans une peau sensible, contusionnée, rouge, dure, infectée ou présentant une coloration anormale.
- dans des cicatrices ou une peau lésée.
- au niveau du site de l'injection précédente

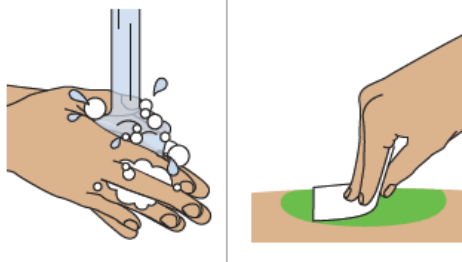


Étape 4 Lavage des mains et nettoyage du site d'injection

a) Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

b) Nettoyez le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool en effectuant un mouvement circulaire. Laissez la peau sécher à l'air libre.

Ne touchez pas la peau nettoyée avant l'injection.



Injection de Dawnzera

Étape 5 Retrait et élimination du capuchon transparent

a) Tenez le stylo prérempli au milieu, le capuchon transparent tourné vers l'extérieur.

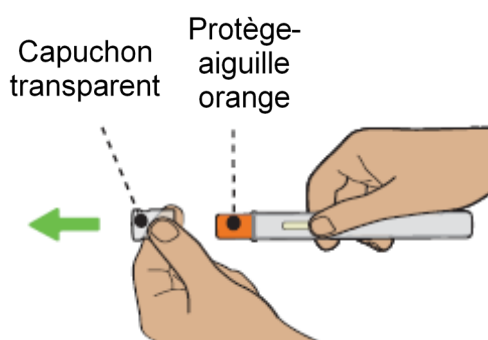
b) Retirez le capuchon transparent en le tirant tout droit. **Ne** le dévissez **pas**. L'aiguille se trouve à l'intérieur du protège-aiguille orange.

c) Jetez le capuchon transparent à la poubelle ou dans le récipient pour objets tranchants.

Ne retirez le capuchon transparent **qu'**au moment de réaliser l'injection.

Ne remettez **pas** le capuchon sur le stylo prérempli.

Ne poussez **pas** le protège-aiguille orange contre la main ou le doigt.



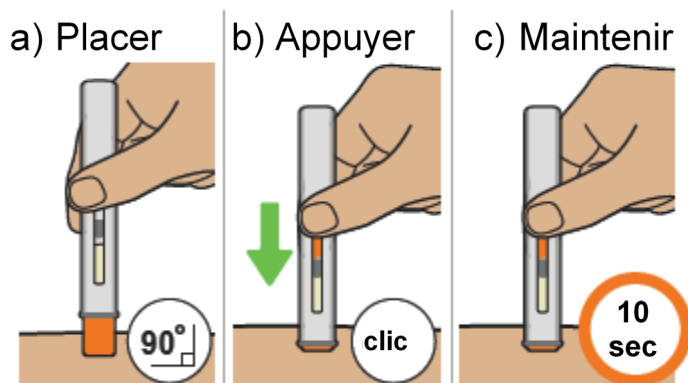
Étape 6 Début de l'injection

a) Tenez le stylo prérempli dans une main. Placez le protège-aiguille orange à un angle de 90 degrés contre votre peau. Assurez-vous de voir la fenêtre de visualisation.

b) Appuyez fermement et maintenez le stylo prérempli droit contre la peau. Vous entendrez un clic lorsque l'injection commencera.

Vous pouvez entendre un deuxième clic. C'est normal. La procédure n'est pas terminée.

c) Maintenez le stylo prérempli contre la peau pendant 10 secondes pour



vous assurer que la dose complète a été administrée.

Ne bougez pas, ne tournez pas et ne changez pas l'angle du stylo prérempli pendant l'injection.

Étape 7 Fin de l'injection

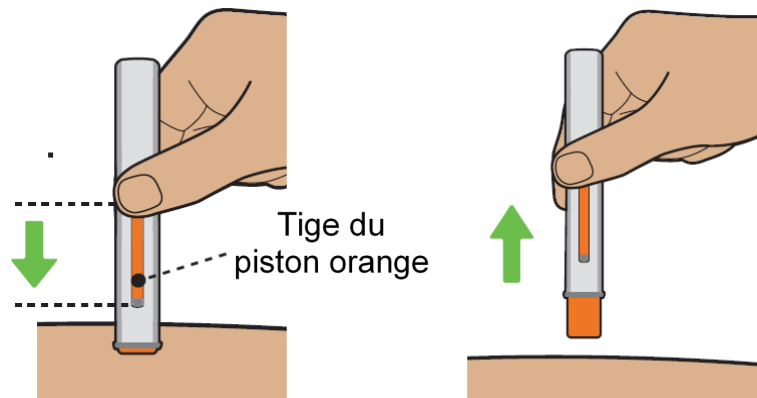
a) Vérifier que la tige du piston orange est descendue et remplit toute la fenêtre de visualisation. Si la tige du piston orange ne remplit pas la fenêtre de visualisation, il se peut que vous n'ayez pas reçu la dose complète. Si c'est le cas ou si vous avez d'autres préoccupations, contactez votre professionnel de santé.

b) Retirez le stylo prérempli en le soulevant bien droit. Après le retrait du stylo de la peau, le protège-aiguille orange se verrouille automatiquement et recouvre l'aiguille.

c) On peut observer un petit peu de sang ou de liquide au site de l'injection. C'est normal.

Si nécessaire, pressez une boule de coton ou une compresse sur la zone et appliquez un petit pansement.

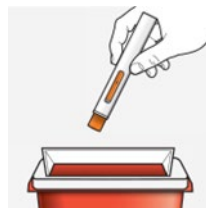
Ne réutilisez pas le stylo prérempli.



Jeter Dawnzera

Étape 8 Élimination du stylo prérempli

a) Placez le stylo prérempli usagé dans un récipient pour objets tranchants immédiatement après utilisation.



Ne jetez pas le stylo prérempli avec les ordures ménagères.

Ne recyclez pas votre récipient pour objets tranchants usagé.

Ne réutilisez pas le stylo prérempli ou le capuchon transparent.

Si vous n'avez pas de récipient pour objets tranchants, vous pouvez utiliser un récipient ménager qui :

- est en plastique robuste ;
- peut être fermé avec un couvercle hermétique et résistant aux perforations, sans que les objets tranchants puissent sortir ;
- est en position verticale et stable pendant l'utilisation ;
- est résistant aux fuites ; et
- est correctement étiqueté pour avertir de la présence de déchets dangereux à l'intérieur du récipient.

Lorsque votre récipient pour objets tranchants est presque plein, vous devrez suivre les directives locales pour savoir comment l'éliminer correctement.

Des lois locales peuvent exister sur la manière de jeter les stylos préremplis usagés.

Ne jetez pas votre récipient pour objets tranchants usagés avec les ordures ménagères, sauf si les directives locales l'autorisent. **Ne recyclez pas** votre récipient pour objets tranchants usagés.