

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Dawnzera 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg donidalorsena (u obliku donidalorsennatrija) u 0,8 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do žuta otopina s pH vrijednošću od približno 7,4 i osmolalnošću od približno 290 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Dawnzera je indiciran za rutinsku prevenciju ponavljajućih napadaja hereditarnog angioedema (HAE) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s HAE-om.

Doziranje

Preporučena početna doza u odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 godina i starijih je 80 mg donidalorsena, primijenjena supkutanom injekcijom jednom mjesečno.

Interval doziranja od 80 mg jednom svaka 2 mjeseca može se razmotriti ako je bolesnik dobro kontroliran (npr. bez napadaja) najmanje 3 mjeseca dok prima lijek Dawnzera.

Na temelju kliničkih podataka, postupno smanjenje stope napadaja uočava se već u 1. tjednu nakon početne doze donidalorsena, s očekivanim maksimalnim učinkom nakon 1 mjeseca.

Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika s HAE-om koji imaju normalnu razinu inhibitora C1 esteraze (nC1-INH), a u kojih nije pokazano dovoljno smanjenje napadaja nakon 4 mjeseca liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Lijek Dawnzera nije namijenjen za liječenje akutnih napadaja HAE-a (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako se doza propusti, bolesnika ili njegovatelja treba uputiti da propuštenu dozu primijeni što je prije moguće. Nakon toga, doziranje treba nastaviti prema propisanoj učestalosti doziranja (jednom mjesečno ili jednom svaka 2 mjeseca) od datuma posljednje primijenjene doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu donidalorsena u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Lijek Dawnzera nije ispitivan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Donidalorsen se u ovih bolesnika smije primjenjivati samo ako očekivana klinička korist nadmašuje rizik.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu donidalorsena u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Lijek Dawnzera nije ispitivan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Donidalorsen se u ovih bolesnika smije primjenjivati samo ako očekivana klinička korist nadmašuje rizik.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost donidalorsena u djece u dobi < 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

Prelazak s drugih lijekova za profilaktičko liječenje hereditarnog angioedema

Sljedeći rasporedi liječenja (Tablica 1) preporučuju se za bolesnike koji mijenjaju svoju profilaktičku terapiju za HAE s berotralstata, inhibitora C1 esteraze ili lanadelumaba na lijek Dawnzera (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1: Raspored liječenja za bolesnike koji prelaze s druge profilaktičke terapije na lijek Dawnzera

Druga profilaktička terapija	Preporučeni raspored liječenja pri prelasku na lijek Dawnzera
Berotralstat	Nastavite uzimati trenutnu dozu berotralstata tijekom 14 dana nakon početka liječenja lijekom Dawnzera.
Inhibitor C1 esteraze	Nastavite uzimati trenutnu dozu inhibitora C1 esteraze tijekom 14 dana nakon početka liječenja lijekom Dawnzera.
Lanadelumab	Posljednju dozu lanadelumaba primijenite 14 dana prije početka liječenja lijekom Dawnzera.

Način primjene

Lijek Dawnzera je namijenjen samo za supkutanu primjenu.

Lijek Dawnzera se primjenjuje kao supkutana injekcija u abdomen, prednji dio bedra ili, samo za njegovatelje, u stražnji dio nadlaktice. Preporučuje se mijenjati mjesto primjene injekcije.

Lijek Dawnzera se ne smije primijeniti u područja gdje je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricom, crvena, tvrda, inficirana ili promijenjene boje.

Nakon propisne obuke o tehnici primjene supkutane injekcije, bolesnik može sam ubrizgati lijek Dawnzera ili mu ga može primijeniti njegovatelj, ako liječnik utvrdi da je to prikladno. Za sveobuhvatne upute za primjenu pomoću napunjene brizgalice vidjeti uputu o lijeku i upute za uporabu.

Za daljnje upute o pripremi i posebnim mjerama opreza pri rukovanju vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost uključujući anafilaksiju

Primijećene su reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). U slučaju teške reakcije preosjetljivosti, primjena donidalorsena mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje.

Bolesnike se mora upoznati sa znakovima i simptomima reakcija preosjetljivosti i uputiti ih da odmah potraže liječničku pomoć te prestanu primjenjivati donidalorsen ako se pojave ozbiljne reakcije preosjetljivosti.

Općenito

Lijek Dawnzera nije namijenjen za liječenje akutnih napadaja HAE-a. U slučaju probojnog napadaja HAE-a, potrebno je započeti individualizirano liječenje odobrenim lijekom za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue medicinal product*).

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni donidalorsena u bolesnika s HAE-om koji imaju normalnu razinu inhibitora C1-esteraze (nC1-INH HAE) (vidjeti dio 5.1). Ne očekuje se da će bolesnici s nC1-INH HAE-om koji imaju mutacije koje nisu povezane s kalikrein-kinin sustavom (KKS) imati odgovor na lijek Dawnzera.

Preporučuje se provođenje genetičkog testiranja, ako je dostupno, u skladu s važećim smjernicama za liječenje HAE-a te prekinuti liječenje ako se ne uoči klinički odgovor (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija između donidalorsena i drugih lijekova. *In vitro* ispitivanja pokazuju da donidalorsen nije supstrat niti inhibitor transportera, ne stupa u interakciju s djelatnim tvarima koje se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme i nije supstrat niti inhibitor/induktor enzima citokroma P450 (CYP). Ne očekuje se da će donidalorsen uzrokovati ili biti pod utjecajem

interakcija lijekova posredovanih putem transportera lijekova, vezanja za proteine plazme ili CYP enzima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni donidalorsena u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu donidalorsena tijekom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se donidalorsen/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja donidalorsenom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o utjecaju ovog lijeka na plodnost u ljudi. Donidalorsen nije utjecao na plodnost i rani embrionalni razvoj na mišjim modelima (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dawnzera ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave lijeka u bolesnika liječenih s 80 mg donidalorsena svaka 4 tjedna bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (24,4 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s donidalorsenom dobivene iz kliničkih ispitivanja navedene su u tablici u nastavku.

Sve nuspojave prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave donidalorsena

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost (uključujući anafilaksiju)	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene injekcije ^a	vrlo često
Pretrage	povišeni jetreni enzimi ^b	vrlo često

^a Reakcije na mjestu primjene injekcije uključuju i sljedeće: eritem, promjenu boje, bol, pruritus, induraciju, hematom, stvaranje modrica, ljuštenje kože, preosjetljivost i oticanje.

^b glavnom blago te pretežno zahvaćajući vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST).

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost uključujući anafilaksiju

U kliničkim ispitivanjima, u jednog je bolesnika prijavljena anafilaksija, ozbiljna reakcija preosjetljivosti. Simptomi su uključivali generalizirani osip, dispneju, bol u prsnoj koži i perioralno oticanje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Tijekom dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja opažene su reakcije na mjestu primjene injekcije. Nijedna od tih reakcija na mjestu primjene injekcije nije bila ozbiljna te su sve bile blage do umjerene težine i općenito su se s vremenom povukle. U nekih bolesnika, reakcije na mjestu primjene injekcije poput eritema, pruritusa i promjene boje na mjestu primjene injekcije trajale su 2 ili više dana. U jednog bolesnika koji je primio doze veće od propisanih u skladu s protokolom, promjena boje mjesta primjene injekcije dovela je do trajnog prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene donidalorsena procijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u podskupini od 7 adolescentnih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina. Sigurnosni profil u ovih adolescentnih bolesnika bio je sličan profilu uočenom u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih informacija koje bi ukazivale na moguće znakove i simptome predoziranja. Ako se pojave simptomi predoziranja, preporučuje se simptomatsko liječenje. Nema dostupnog antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi hematološki lijekovi, lijekovi za liječenje hereditarnog angioedema, ATK oznaka: B06AC09

Mehanizam djelovanja

Donidalorsen je 2'-O-metoksietil-modificirani protusmjerni oligonukleotid (engl. *antisense oligonucleotide*, ASO) konjugiran s triantenarnim N-acetilgalaktozaminskim (GalNAc₃) dijelom koji uzrokuje ribonukleazom H1 (RNaza H1) posredovanu razgradnju glasničke ribonukleinske kiseline (engl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA) za prekalikrein (PKK) selektivnim vezanjem na mRNA za PKK, što rezultira smanjenom proizvodnjom PKK proteina. PKK je proenzim za plazmatski kalikrein, čija aktivacija dovodi do oslobađanja bradikinina, potentnog vazodilatatora koji uzrokuje upalu i oticanje kod HAE-a.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanju 1, 24-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi ≥ 12 godina) s HAE-om tipa 1 ili tipa 2 (vidjeti „Klinička djelotvornost i sigurnost” u nastavku), uočeno je smanjenje koncentracija PKK-a u plazmi. Srednja vrijednost postotne promjene u najnižim koncentracijama PKK-a u plazmi u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna ukazala je na smanjenje od 73 % i 47 % nakon liječenja donidalorsenom u dozi od 80 mg jednom svaka 4 tjedna odnosno svakih 8 tjedana, u usporedbi s 2 % u skupini koja je primala placebo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Dawnzera u prevenciji napadaja angioedema u bolesnika ispitivana je u ispitivanju 1.

Ispitivanje 1 – „OASIS-HAE”

Ispitivanje 1 je uključivalo 90 (48 ženskih i 42 muških) odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi ≥ 12 godina) koji su imali najmanje 2 napadaja potvrđena od strane ispitivača tijekom 8-tjednog uvodnog razdoblja (razdoblje probira, engl. *run in period*), i koji su primili najmanje 1 dozu ispitivanog lijeka. Pedijatrijski bolesnici obuhvaćali su 7 adolescenata u dobi od 12 godina i starije; nadalje, ispitivanje je uključivalo 2 starija bolesnika (u dobi ≥ 65 godina). Tri bolesnika imala su tjelesnu težinu < 50 kg na početku ispitivanja, od kojih su 2 bili adolescenti (vidjeti i dio 5.2). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u 1 od 2 skupine kako bi primali ispitivani lijek jednom svaka 4 tjedna (skupina q4wks) ili jednom svakih 8 tjedana (skupina q8wks). Unutar svake skupine, bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:1 kako bi primali lijek Dawnzera u dozi od 80 mg ili odgovarajući volumen placeba. Dvije skupine koje su primale placebo spojene su za analizu. Bolesnici su morali prekinuti primjenu drugih profilaktičkih lijekova za HAE prije uključivanja u ispitivanje; međutim, svim je bolesnicima bila dopuštena primjena lijekova za hitno ublažavanje simptoma za liječenje bilo kakvih probojnih napadaja HAE-a.

Ukupno je 93 % bolesnika imalo HAE tipa 1, a 7 % HAE tipa 2. Napadaji laringealnog angioedema u anamnezi prijavljeni su u 52 % bolesnika, a 18 % bolesnika bilo je na profilaktičkoj terapiji prije uključivanja u ispitivanje. Srednja vrijednost stope napadaja HAE-a tijekom prospektivnog uvodnog razdoblja (početna stopa napadaja) iznosila je 3,33 (standardna devijacija [SD] 2,086) napadaja u 4 tjedna, a stopa napadaja > 2 napadaja u 4 tjedna uočena je sveukupno kod 69 % bolesnika.

Donidalorsen primijenjen jednom svaka 4 ili svakih 8 tjedana doveo je statistički značajnog smanjenja stope napadaja HAE-a (broj napadaja HAE-a koje je potvrdio ispitivač u razdoblju od 4 tjedna) u usporedbi s placebom. U skupinama koje su primale lijek Dawnzera uočen je održan odgovor na donidalorsen uz srednju vrijednost smanjenja stope napadaja HAE-a u odnosu na početnu vrijednost tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Tablica 3: Rezultati primarne i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti (potpuni skup podataka za analizu)

Statistika mjera ishoda	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg q4wks (N = 45)	Dawnzera 80 mg q8wks (N = 23)
Stopa napadaja HAE-a po 4-tjednom razdoblju od početne vrijednosti do 24. tjedna*			
LS srednja vrijednost stope napadaja (95 % CI)	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% smanjenja u odnosu na placebo (95 % CI)		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
p-vrijednost dobivena Wald		$< 0,001^{\ddagger}$	0,004 [‡]

Statistika mjera ishoda	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg q4wks (N = 45)	Dawnzera 80 mg q8wks (N = 23)
hi-kvadrat testom			
Stopa napadaja HAE-a po 4-tjednom razdoblju od 4. tjedna do 24. tjedna			
LS srednja vrijednost stope napadaja (95 % CI) počevši od druge doze (4. tjedan)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% smanjenja u odnosu na placebo (95 % CI) počevši od druge doze (4. tjedan)		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
p-vrijednost dobivena Wald hi-kvadrat testom		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Stopa umjerenih ili teških[†] napadaja HAE-a po 4-tjednom razdoblju od 4. tjedna do 24. tjedna			
LS srednja vrijednost stope umjerenog ili teškog napadaja (95 % CI) počevši od druge doze (4. tjedan)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% smanjenja u odnosu na placebo (95 % CI) počevši od druge doze (4. tjedan)		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
p-vrijednost dobivena Wald hi-kvadrat testom		< 0,001 [‡]	NS
Napadaji HAE-a po 4-tjednom razdoblju koji su zahtijevali akutnu terapiju u razdoblju od 4. do 24. tjedna			
LS srednja vrijednost napadaja HAE-a koji su zahtijevali akutnu terapiju (95 % CI) počevši od druge doze (4. tjedan)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% smanjenja u odnosu na placebo (95 % CI) počevši od druge doze (4. tjedan)		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
p-vrijednost dobivena Wald hi-kvadrat testom		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; HAE = hereditarni angioedem; LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; N = broj bolesnika u određenoj liječenoj skupini; NS (engl. *not statistically significant*) = nije statistički značajno; q4wks (engl. *every [quaque] 4 weeks*) = svaka 4 tjedna; q8wks (engl. *every [quaque] 8 weeks*) = svakih 8 tjedana.

* Primarna mjera ishoda djelotvornosti = usporedba vremenski normaliziranog broja napadaja HAE-a potvrđenih od strane ispitivača po 4-tjednom razdoblju od početne vrijednosti do 24. tjedna između skupine koja je primala lijek Dawnzera u dozi od 80 mg jednom svaka 4 tjedna (Dawnzera 80 mg q4wks) i skupine koja je primala placebo.

† Umjereni napadaji: blago do umjereno ograničenje aktivnosti, potrebna određena pomoć; teški napadaji: izraženo ograničenje aktivnosti, potrebna pomoć.

‡ Statistički značajno.

Za 4 adolescentna bolesnika (u dobi od 12 do 17 godina) u skupini q4wks uočeno je smanjenje od 97,1 % (95 % CI: -106,26 %; -88,01 %) u odnosu na početnu vrijednost (uvodno razdoblje) vremenski normalizirane stope napadaja HAE-a (u 4 tjedna) od 0. do 24. tjedna.

Dodatne unaprijed definirane sekundarne mjere ishoda ispitivanja uključivale su udio ispitanika koji su odgovorili na ispitivani lijek i postotak bolesnika koji su imali dobro kontroliranu aktivnost angioedema. Udio bolesnika sa smanjenjem stope napadaja HAE-a od ≥ 50 %, ≥ 70 %, ≥ 90 % i 100 % (bez napadaja) u odnosu na početnu vrijednost od 4. tjedna do 24. tjedna u skupini koja je

primala lijek Dawnzera iznosio je 93 %, 82 %, 62 % i 53 % u skupini koja je primala 80 mg svaka 4 tjedna, te 83 %, 65 %, 48 % i 35 % u skupini koja je primala 80 mg svakih 8 tjedana, u usporedbi s 27 %, 18 %, 9 % i 9 % u skupini koja je primala placebo.

Broj bolesnika koji su imali dobro kontroliranu bolest u 24. tjednu u skupini liječenoj lijekom Dawnzera na temelju rezultata ≥ 10 na testu kontrole angioedema (engl. *Angioedema Control Test*, AECT) u 24. tjednu bio je 41 (91 %) u skupini koja je primala lijek Dawnzera u dozi od 80 mg jednom svaka 4 tjedna i 17 (74 %) u skupini koja je primala lijek Dawnzera u dozi od 80 mg jednom svakih 8 tjedana, u usporedbi s 9 (41 %) bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Uočeno je poboljšanje u ukupnom rezultatu upitnika o kvaliteti života kod angioedema (engl. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL) za skupine koje su primale lijek Dawnzera u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Smanjenje od 6 bodova smatra se klinički značajnim poboljšanjem. Za ukupni rezultat upitnika AE-QoL u 24. tjednu, LS srednja vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost u skupini koja je primala lijek Dawnzera bila je -24,8 za skupinu koja je primala 80 mg svaka 4 tjedna ($p < 0,001$), odnosno -19,9 za skupinu koja je primala 80 mg svakih 8 tjedana, u usporedbi s -6,2 za skupinu koja je primala placebo.

Ispitivanje 2 – „OASISplus”

Ukupno 147 odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi ≥ 12 godina) s HAE-om tipa 1 ili tipa 2 primilo je najmanje 1 dozu lijeka Dawnzera u otvorenom nastavku ispitivanja (ispitivanje 2) u trajanju do 3 godine. Od toga je 83 bolesnika prethodno liječeno lijekom Dawnzera ili placebo u ispitivanju 1 i uključeni su u skupinu koja prelazi u nastavak ispitivanja (engl. *rollover group*). Bolesnici koji prethodno nisu sudjelovali u ispitivanju 1 ($n = 64$, engl. *non-rollover patients*) morali su nastaviti uzimati svoju prethodnu profilaktičku terapiju za HAE (berotralstat, inhibitori C1 esteraze ili lanadelumab) tijekom uvodnog razdoblja prema odgovarajućim preporučenim rasporedima liječenja na temelju poluvijeka pojedinačnih lijekova (vidjeti dio 4.2).

Skupina za prijelaz (rollover) u otvoreni nastavak ispitivanja (bolesnici koji prelaze iz ispitivanja 1, $n = 83$)

Nakon 52 tjedna liječenja lijekom Dawnzera, bolesnici su pokazali održanu srednju vrijednost smanjenja stope napadaja HAE-a od 93 % u odnosu na početnu vrijednost (0,22 naspram 3,42 napadaja u 4 tjedna), s dobro kontroliranom bolesti na temelju AECT rezultata, koji se povećao s 20,3 % (bolesnika s dobro kontroliranom bolesti) na 91,3 % u skupini koja je primala lijek jednom svaka 4 tjedna i s 41,7 % (bolesnika s dobro kontroliranom bolesti) na 100,0 % u skupini koja je primala lijek jednom svakih 8 tjedana, uz poboljšanja u AE-QoL rezultatima u 24. tjednu.

Non-rollover skupina (bolesnici koji su prethodno liječeni drugim lijekovima za dugotrajno profilaktičko liječenje HAE-a, $n = 64$)

Tijekom prijelaza s lanadelumaba, berotralstata ili inhibitora C1 esteraze na lijek Dawnzera nije uočeno povećanje stope napadaja HAE-a, uz srednju vrijednost smanjenja stope od 66,1 % (95 % CI: -79,69; -52,55) u 52. tjednu, s ukupnim poboljšanjem kontrole bolesti na temelju AECT rezultata sa 66,7 % (bolesnika s dobro kontroliranom bolesti) na 93,0 % do 16. tjedna i AE-QoL rezultatima koji pokazuju značajna smanjenja u svim skupinama.

Ispitivanje 3 – ispitivanje faze 2 koje uključuje bolesnike s nC1-INH HAE-om

Ispitivanje faze 2 (ispitivanje 3) imalo je otvorenu skupinu za bolesnike s nC1-INH HAE-om. Uključivalo je 3 odrasla bolesnika koji su primali donidalsen u dozi od 80 mg jednom svaka 4 tjedna tijekom najviše 16 tjedana. Nijedan od tih bolesnika nije imao utvrđenu mutaciju gena za faktor XII, plazminogen ili angiopoetin-1, a samo je jedan imao pozitivnu obiteljsku anamnezu.

Za 3 bolesnika s nC1-INH HAE-om zabilježeno je ukupno smanjenje stope napadaja HAE-a za 76 % tijekom razdoblja liječenja. Smanjenje srednje vrijednosti stope napadaja HAE-a bilo je s 4,23 napadaja u 4 tjedna tijekom uvodnog razdoblja na 1,52 napadaja po 4-tjednom razdoblju od početka razdoblja liječenja do 16. tjedna. Jedan bolesnik bio je bez napadaja od 1. tjedna do kraja liječenja. Kvaliteta života istovremeno se poboljšala.

Smanjenje mjesečne stope napadaja angioedema, koju je potvrdio ispitivač, uočeno je kod sva tri uključena bolesnika s HAE-om s normalnim, funkcionalnim i antigenskim razinama inhibitora C1 nakon mjesečne primjene donidalorsena u dozi od 80 mg.

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) bila su često primijećena. Protutijela na lijek nisu utjecala na maksimalne koncentracije donidalorsena u plazmi, ali su povećala najniže koncentracije u plazmi. Nisu uočeni dokazi o utjecaju ADA-e na farmakodinamiku, djelotvornost ili sigurnost primjene, međutim, dostupni podaci ograničeni su za donošenje konačnih zaključaka.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Dawnzera u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju hereditarnog angioedema za rutinsku prevenciju ponavljajućih napadaja hereditarnog angioedema. Vidjeti dio 4.2.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva donidalorsena procijenjena su nakon supkutane primjene višekratnih doza svaka 4 tjedna u zdravih ispitanika te svaka 4 tjedna ili svakih 8 tjedana u bolesnika s HAE-om.

Izloženost donidalorsenu (površina ispod krivulje koncentracija lijeka u plazmi-vrijeme [engl. *area under the curve*, AUC]) povećavala se ovisno o dozi nakon supkutane primjene doza u rasponu od 20 mg do 80 mg u zdravih dobrovoljaca, ali se povećavala više nego proporcionalno dozi u tom cijelom rasponu doza.

Populacijske procjene (geometrijska sredina) maksimalne koncentracije u plazmi ($C_{max,ss}$), najniže koncentracije u plazmi ($C_{trough,ss}$) i površine ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom intervala doziranja ($AUC_{\tau,ss}$) u stanju dinamičke ravnoteže prikazane su u tablici 4. Nije uočena nakupljanje C_{max} i AUC-a donidalorsena u plazmi nakon ponovljenog doziranja svaka 4 tjedna.

Tablica 4: Sažetak simuliranih farmakokinetičkih parametara iz populacijske farmakokinetičke analize nakon primjene donidalorsena u dozi od 80 mg jednom svaka 4 tjedna ili 80 mg jednom svakih 8 tjedana u bolesnika s HAE-om u stanju dinamičke ravnoteže

Farmakokinetički parametri (geometrijska sredina)	Donidalorsen	
	80 mg q4wks	80 mg q8wks
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5240	5210

$AUC_{\tau,ss}$ = površina ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže; $C_{max,ss}$ = maksimalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže; $C_{trough,ss}$ = najniža koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže; q4wks = svaka 4 tjedna; q8wks = svakih 8 tjedana.

Apsorpcija

Na temelju populacijskih procjena, donidalorsen se nakon supkutane primjene apsorbira s vremenom do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi od približno 2,5 sata nakon primjene doze.

Distribucija

Očekuje se da će se donidalorsen nakon supkutane primjene primarno distribuirati u jetru i bubrežnu koru. Populacijska procjena prividnog volumena distribucije za središnji (V_c/F) i periferni (V_p/F) odjeljak iznosila je 69,8 l odnosno 1840 l. Donidalorsen se *in vitro* u velikoj mjeri veže za proteine u ljudskoj plazmi (> 98 %).

Biotransformacija

Donidalorsen se metabolizira endo- i egzonukleazama u kratke fragmente oligonukleotida različitih veličina unutar jetre.

Eliminacija

Populacijska procjena terminalnog poluvijeka eliminacije donidalorsena kod tipičnog bolesnika s HAE-om iznosi približno 1 mjesec.

Srednja vrijednost frakcije protusmjernog oligonukleotida eliminiranog urinom u nepromijenjenom obliku iznosila je manje od 1 % primijenjene doze u zdravih ispitanika unutar 24 sata. Metaboliti koji potječu od poveznice (engl. *linker*) minimalno se oslobađaju u cirkulaciju i potom se brzo izlučuju u urin ili feces.

Posebne populacije

Populacijske farmakokinetičke i farmakodinamičke analize nisu pokazale klinički značajne razlike u farmakokinetici ili farmakodinamici donidalorsena na temelju dobi (od 12 do 74 godine), spola, blagog oštećenja funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²) ili blagog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq 1 \times$ gornja granica normale (GGN) i AST $> 1 \times$ GGN ili ukupni bilirubin > 1 do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Vezano uz tjelesnu težinu, predviđene vrijednosti AUC-a donidalorsena za raspon tjelesne težine 30 – 40 kg bile su $> 17\,500$ ng·h/ml, $> 10\,000$ ng·h/ml za raspon tjelesne težine 40 – 50 kg i oko $10\,000$ ng·h/ml za raspon tjelesne težine 50 – 60 kg. Odgovarajuće vrijednosti za bolesnike tjelesne težine > 60 kg bile su < 7500 ng·h/ml. Donidalorsen nije ispitivan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, završnim stadijem bubrežne bolesti ili umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Karcinogenost

U 6-mjesečnom ispitivanju karcinogenosti na transgeničnim (Tg.rasH2) miševima, supkutana primjena donidalorsena (5, 10, 20 ili 60 mg/kg) ili surogata specifičnog za glodavce (10 mg/kg) jednom svaka 2 tjedna nije rezultirala povećanjem malignih tumora, što ukazuje na odsutnost karcinogenog rizika u ljudi.

Genotoksičnost

Donidalorsen nije bio genotoksičan u *in vitro* testovima (bakterijska reverzna mutacija, aberacija kromosoma u stanicama pluća kineskog hrčka) i *in vivo* testovima (mikronukleus koštane srži miša).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Supkutana primjena donidalorsena (0, 5, 10 ili 20 mg/kg na tjedan) ili inhibitora PKK-a aktivnog kod glodavaca (5 mg/kg na tjedan) miševima svaki drugi dan tijekom trudnoće i jednom tjedno tijekom dojenja nije izazvala štetne učinke na prenatalni i postnatalni razvoj.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u miševa, koncentracije donidalorsena u majčinom mlijeku miševa u laktaciji povećavale su se ovisno o dozi pri dozama ≥ 10 mg/kg na tjedan, ali te su koncentracije donidalorsena u majčinom mlijeku bile > 3000 puta niže od koncentracija uočenih u tkivu. Iako je donidalorsen otkriven u majčinom mlijeku miševa, nije se očekivala sistemska izloženost mladunaca zbog nedostatka peroralne apsorpcije donidalorsena.

U ispitivanjima na životinjama, primjena donidalorsena ili farmakološki aktivnog surogata specifičnog za glodavce u kombiniranom ispitivanju plodnosti i embriofetalne toksičnosti na miševima nije utjecala na mušku i žensku plodnost ili embriofetalni razvoj.

Supkutana primjena donidalorsena (0, 1, 4 ili 10 mg/kg na tjedan) ili inhibitora PKK-a aktivnog kod glodavaca (4 mg/kg na tjedan) mužjacima i ženkama miševa jednom tjedno, prije i tijekom parenja, te svaki drugi dan kod ženki tijekom razdoblja organogeneze, nije utjecala na plodnost, trudnoću ili embriofetalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat (E 339)
natrijev hidrogenfosfat (E 339)
natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina (E 507) (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (E 524) (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Lijek Dawnzera se može čuvati u originalnom pakiranju na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja do 6 tjedana, ali ne nakon isteka roka valjanosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,8 ml sterilne otopine u štrcaljki od stakla tipa I za jednokratnu upotrebu, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika, čvrstim štitnikom igle i silikoniziranim čepom klipa od klorobutilnog elastomera. Napunjeni primarni spremnik (štrcaljka) uložen je u brizgalicu s kojom čini napunjenu brizgalicu. Napunjena brizgalica je označena i pakirana u neprozirnu kutiju radi zaštite od svjetlosti, s pregradom za fiksiranje brizgalice na mjestu.

Veličina pakiranja od jedne napunjene brizgalice.
Veličina pakiranja od tri napunjene brizgalice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije početka liječenja, bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti obučeni za pravilnu pripremu i primjenu lijeka Dawnzera (vidjeti „Upute za uporabu”).

- Jednodoznu napunjenu brizgalicu treba izvaditi iz hladnjaka 30 minuta prije injekcije kako bi se zagrijala na sobnu temperaturu. Ne smiju se koristiti druge metode zagrijavanja.
- Napunjena brizgalica mora se vizualno pregledati prije uporabe. Otopina bi trebala biti bistra i bezbojna do žuta. Otopina se ne smije ubrizgavati ako izgleda zamrznuto. Napunjena brizgalica se ne smije koristiti ako se prije primjene primijeti замуćenje, prisutnost vidljivih čestica ili promjena boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Dawnzera 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
donidalorsen

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg donidalorsena (u obliku donidalorsennatrija) u 0,8 ml otopine

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev dihidrogenfosfat (E 339), natrijev hidrogenfosfat (E 339), natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina (E 507), natrijev hidroksid (E 524). Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

3 napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu uporabu.

Supkutana primjena.

Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja do 6 tjedana.

Datum na koji lijek treba baciti: _____

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2001/001 (pakiranje s jednom brizgalicom)

EU/1/25/2001/002 (pakiranje s tri brizgalice)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Dawnzera

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dawnzera 80 mg injekcija
donidalorsen
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,8 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Dawnzera 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici donidalorsen

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Dawnzera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Dawnzera
3. Kako primjenjivati lijek Dawnzera
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Dawnzera
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dawnzera i za što se koristi

Dawnzera sadrži djelatnu tvar donidalorsen, vrstu lijeka koji se naziva protusmjerni oligonukleotidni inhibitor. Koristi se u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s hereditarnim angioedemom (HAE) za sprječavanje napadaja angioedema.

HAE je nasljedna bolest kod koje u krvi nema dovoljno proteina koji se naziva „inhibitor C1” ili kod koje inhibitor C1 ne funkcionira ispravno. To dovodi do prevelike količine enzima koji se naziva „kalikrein u plazmi”, što zauzvrat povećava razine tvari zvane bradikinin u krvotoku. Visoke razine bradikinina uzrokuju širenje krvnih žila i propuštanje tekućine u okolno tkivo što dovodi do napadaja oticanja koji se javljaju kod HAE-a. Simptomi mogu uključivati bolove u trbuhu i oticanje šaka i stopala, lica, očnih kapaka, usana ili jezika, grkljana (što može otežati disanje), genitalija, želuca i crijeva.

Djelatna tvar u lijeku Dawnzera, donidalorsen, blokira aktivnost kalikreina u plazmi, što pomaže smanjiti količinu bradikinina u krvotoku i sprječava simptome HAE-a.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Dawnzera

Nemojte primjenjivati lijek Dawnzera

ako ste alergični na donidalorsen ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Dawnzera.

Lijek Dawnzera može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije (pogledajte dio 4.). Ako imate tešku alergijsku reakciju na lijek Dawnzera, **odmah** potražite hitnu medicinsku pomoć. Simptomi mogu uključivati:

- osip
- poteškoće s disanjem
- stezanje u prsnom košu
- piskanje pri disanju
- oticanje oko usta
- ubrzane otkucaje srca.

Lijek Dawnzera nije namijenjen za uporabu tijekom akutnog napadaja HAE-a. U slučaju probojnog napadaja HAE-a, trebate za liječenje koristiti svoj redoviti lijek za hitno ublažavanje simptoma.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Dawnzera ne preporučuje se u djece mlađe od 12 godina. Lijek nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Dawnzera

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Nije poznato da lijek Dawnzera utječe na druge lijekove niti da drugi lijekovi utječu na lijek Dawnzera.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što primijenite ovaj lijek.

Podaci o sigurnosti primjene lijeka Dawnzera tijekom trudnoće i dojenja su ograničeni. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu donidalorsena tijekom trudnoće.

Ovaj lijek se može izlučiti u majčino mlijeko i nije poznato može li ovaj lijek utjecati na Vaše dijete. Liječnik će s Vama razgovarati o tome trebate li prekinuti liječenje ovim lijekom dok dojite ili prestati dojit.

Liječnik će s Vama razgovarati o rizicima i koristima primjene ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Dawnzera sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj brizgalici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Dawnzera

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Lijek Dawnzera je otopina za injekciju koja dolazi u napunjenoj brizgalici za jednokratnu upotrebu.

Koliko lijeka Dawnzera treba primijeniti

Preporučena doza je jedna napunjena brizgalica primijenjena jednom mjesečno. Ako dulje vrijeme niste imali napadaj, liječnik može promijeniti dozu na jednu brizgalicu primijenjenu jednom svaka 2 mjeseca.

Kako ubrizgati lijek Dawnzera

Vaše liječenje bit će započeto i provodit će se pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s HAE-om. Vi ili njegovatelj možete ubrizgati ovaj lijek nakon odgovarajuće obuke. Prije prve primjene, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra trebaju Vam pokazati kako pravilno pripremiti i primijeniti (ubrizgati) lijek Dawnzera. Nemojte ubrizgati sebi ili nekome drugome lijek dok niste obučeni za ubrizgavanje lijeka.

Ako si sami ubrizgavate lijek Dawnzera ili ako Vam ga ubrizgava Vaš njegovatelj, Vi ili Vaš njegovatelj morate pažljivo pročitati i slijediti detaljne upute u „Uputama za uporabu”.

- Lijek Dawnzera se mora ubrizgati pod kožu (supkutana injekcija).
- **Nemojte** ubrizgavati:
 - unutar 5 cm od pupka
 - u kožu koja je osjetljiva na dodir, prekrivena modricom, crvena, tvrda, inficirana ili je promijenjene boje
 - u ožiljke ili oštećenu kožu.
- Umetnite iglu u masno tkivo na trbuhu (abdomenu), prednjem dijelu bedra ili stražnjem dijelu nadlaktice.
- Injekcije u stražnji dio nadlaktice smiju davati samo njegovatelji.
- Lijek ubrizgavajte svaki put na drugo mjesto.
- Svaku napunjenu brizgalicu lijeka Dawnzera upotrijebite samo jednom.

Ako primijenite više lijeka Dawnzera nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Dawnzera nego što ste trebali, odmah o tome obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Dawnzera

Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Primijenite zaboravljenu dozu što je prije moguće. Nakon toga nastavite s doziranjem prema propisanoj učestalosti doziranja (jednom mjesečno ili jednom svaka 2 mjeseca) od datuma posljednje primijenjene doze.

Ako prestanete primjenjivati lijek Dawnzera

Važno je da nastavite ubrizgavati lijek Dawnzera prema uputama liječnika, čak i ako se osjećate bolje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ovaj lijek može uzrokovati tešku alergijsku reakciju (s učestalošću **često**: može se javiti u do 1 na 10 osoba). Ako imate tešku alergijsku reakciju, odmah **obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru**. Simptomi uključuju:

- osip
- poteškoće s disanjem
- stezanje u prsnoj koži
- piskanje pri disanju
- oticanje oko usta
- ubrzane otkucaje srca.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu primjene injekcije. Simptomi mogu uključivati crvenilo, promjenu boje kože, bol, svrbež, otvrdnuće, hematoma (krvarenje ispod kože na mjestu primjene injekcije), stvaranje modrica, ljuštenje kože, alergijsku reakciju ili oticanje.
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju promjene na jetri.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Dawnzera

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena brizgalica može se čuvati u originalnom pakiranju na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja do 6 tjedana, ali ne nakon isteka roka valjanosti.

Ako lijek Dawnzera čuvate na sobnoj temperaturi, napišite na originalno pakiranje datum bacanja. Datum bacanja iznosi najviše 6 tjedana nakon vađenja lijeka iz hladnjaka te ga je potrebno upisati na za to predviđeno mjesto na originalnom pakiranju koje se odnosi na čuvanje lijeka na sobnoj temperaturi do 30 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite:

- da prozirni zatvarač nedostaje ili nije pričvršćen
- da je istekao rok valjanosti (EXP) ili datum bacanja
- da lijek izgleda zamrznuto, zamućeno, promijenjene boje ili sadrži čestice
- da napunjena brizgalica izgleda oštećeno.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dawnzera sadrži

- Djelatna tvar je donidalorsen. Jedna napunjena brizgalica sadrži 80 mg donidalorsena (u obliku donidalorsennatrija) u 0,8 ml otopine.
- Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat (E 339), natrijev hidrogenfosfat (E 339), natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina (E 507) (za podešavanje pH), natrijev hidroksid (E 524) (za podešavanje pH) – pogledajte dio 2. „Dawnzera sadrži natrij”.

Kako Dawnzera izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek Dawnzera je bistra, bezbojna do žuta otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Lijek Dawnzera je dostupan kao:

- jedno pakiranje koje sadrži jednu napunjenu brizgalicu u kutiji
- jedno pakiranje koje sadrži tri napunjene brizgalice u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

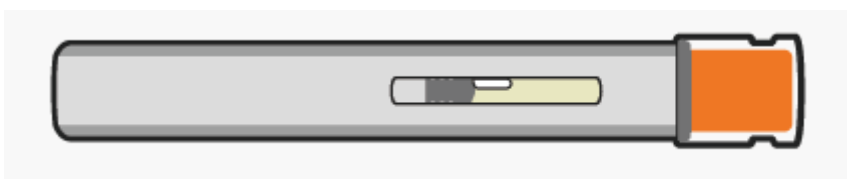
<----->

UPUTE ZA UPORABU

Dawnzera 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Ove upute za uporabu sadrže informacije o tome kako ubrizgati lijek **Dawnzera** pomoću napunjene brizgalice.

Pročitajte ove „Upute za uporabu” prije nego što počnete primjenjivati svoju napunjenu brizgalicu lijeka Dawnzera i svaki put kada dobijete novu napunjenu brizgalicu. Moguće je da su dostupne nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju. Vaš nadležni zdravstveni radnik trebao bi Vama ili Vašem njegovatelju pokazati kako pravilno koristiti napunjenu brizgalicu lijeka **Dawnzera**. Ako Vi ili Vaš njegovatelj imate bilo kakvih pitanja, obratite se zdravstvenom radniku.



Važne informacije:

- Lijek **Dawnzera** se ubrizgava samo pod kožu (supkutana primjena).
- Jedna napunjena brizgatica sadrži 1 jednokratnu dozu i može se upotrijebiti samo jedanput.
- **Nemojte** skidati prozirni zatvarač sve dok niste spremni za ubrizgavanje lijeka **Dawnzera** (pogledajte 5. korak).
- **Nemojte** dijeliti napunjenu brizgaticu ni s kim.
- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgaticu ako izgleda oštećeno.

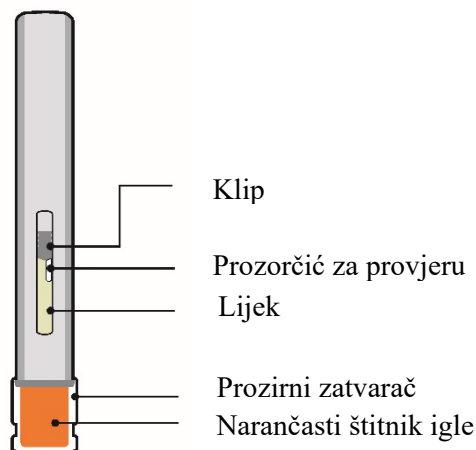
Informacije o čuvanju:

- Napunjenu brizgaticu čuvajte u hladnjaku na temperaturi 2 °C – 8 °C u originalnom pakiranju.
- Ako je potrebno, napunjena brizgatica može se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C u originalnom pakiranju do 6 tjedana.
- Ako lijek Dawnzera čuvate na sobnoj temperaturi, napišite na originalno pakiranje datum bacanja. Datum bacanja iznosi najviše 6 tjedana nakon vađenja lijeka iz hladnjaka te ga je potrebno upisati na za to predviđeno mjesto na originalnom pakiranju koje se odnosi na čuvanje lijeka na sobnoj temperaturi do 30 °C.
- Ako napunjenu brizgaticu koja se čuva na sobnoj temperaturi ne upotrijebite unutar 6 tjedana, bacite je.
- Napunjenu brizgaticu čuvajte u kutiji sve dok ne budete spremni za primjenu.
- **Nemojte** čuvati napunjenu brizgaticu bez prozirnog zatvarača.

Lijek Dawnzera čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Pregled lijeka Dawnzera

Jednodozna napunjena brizgalica



Ostali pribor (nije uključen)



Priprema za ubrizgavanje lijeka Dawnzera

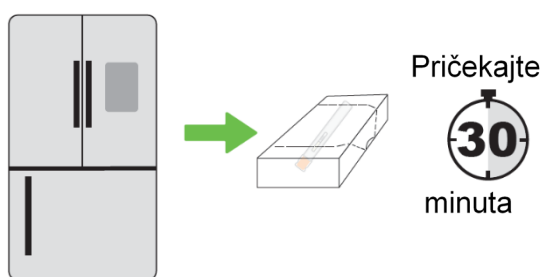
1. korak: izvadite lijek iz hladnjaka

a) Izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka.

b) Čuvajte napunjenu brizgalicu u originalnom pakiranju i ostavite je da postigne sobnu temperaturu 30 minuta prije primjene injekcije.

c) Kada se jedna napunjena brizgalica iz pakiranja s 3 brizgalice izvadi iz hladnjaka, **preostale napunjene brizgalice vratite u hladnjak** za buduću uporabu dok Vam ne zatrebaju.

Nemojte pokušavati ubrzati proces zagrijavanja drugim izvorima topline, kao što su mikrovalna pećnica ili vruća voda.



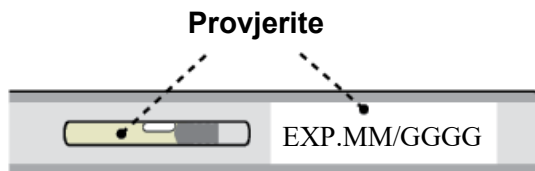
2. korak: pregledajte lijek

a) Provjerite rok valjanosti (EXP) na brizgalici i datum bacanja zabilježen na originalnom pakiranju ako je lijek čuvan na sobnoj temperaturi do 30 °C.

b) Provjerite lijek kroz prozorčić za provjeru. Lijek **Dawnzera** mora biti bistar i bezbojan do žut. Ne smije biti čestica. Normalno je vidjeti mjehuriće zraka u otopini.

Nemojte primijeniti napunjenu brizgalicu ako:

- prozirni zatvarač nedostaje ili nije pričvršćen
- je prošao rok valjanosti (EXP) ili datum bacanja
- lijek izgleda zamrznuto, zamućeno, promijenjene boje ili sadrži čestice
- napunjena brizgлица izgleda oštećeno.



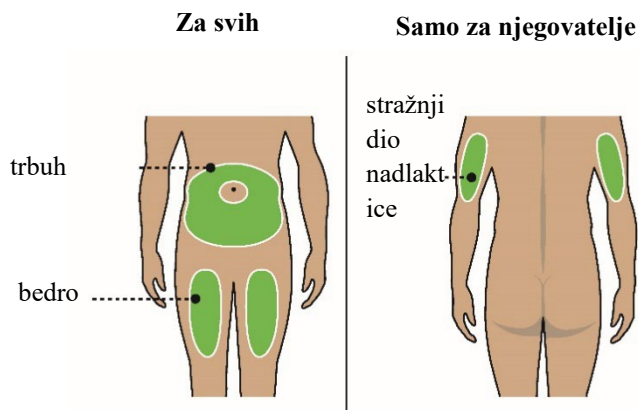
3. korak: odaberite mjesto primjene injekcije

a) Odaberite mjesto primjene injekcije na trbuhu ili prednjem dijelu bedra.

b) Samo njegovatelji mogu odabrati stražnji dio nadlaktice.

Nemojte ubrizgavati:

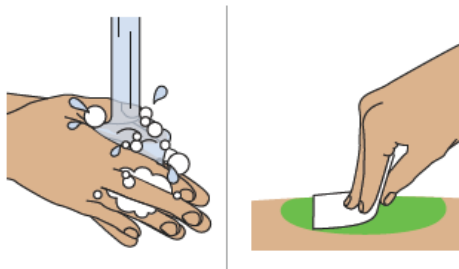
- unutar 5 cm od pupka
- u kožu koja je osjetljiva na dodir, prekrivena modricom, crvena, tvrda, inficirana ili promijenjene boje
- u ožiljke ili oštećenu kožu
- na mjesto prethodne injekcije



4. korak: operite ruke i očistite mjesto primjene injekcije

a) Operite ruke sapunom i vodom.

b) Očistite mjesto primjene injekcije maramicom natopljenom alkoholom kružnim pokretima. Pustite da se koža osuši na zraku.



Nemojte dodirivati očišćenu kožu prije primjene injekcije.

Ubrizgavanje lijeka Dawnzera

5. korak: skinite i bacite prozirni zatvarač

a) Primate napunjenu brizgalicu na sredini tako da prozirni zatvarač bude okrenut od Vas.

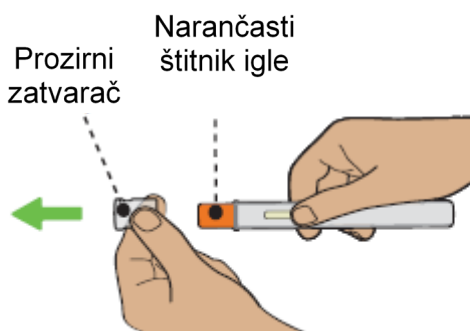
b) Skinite prozirni zatvarač tako da ga povučete ravno. **Nemojte** ga odvijati. Igla se nalazi unutar narančastog štitnika igle.

c) Bacite prozirni zatvarač u smeće ili u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Nemojte skidati prozirni zatvarač sve dok niste spremni ubrizgati lijek.

Nemojte vraćati zatvarač na napunjenu brizgalicu.

Nemojte pritisnuti narančasti štitnik igle rukom ili prstom.



6. korak: započnite s ubrizgavanjem

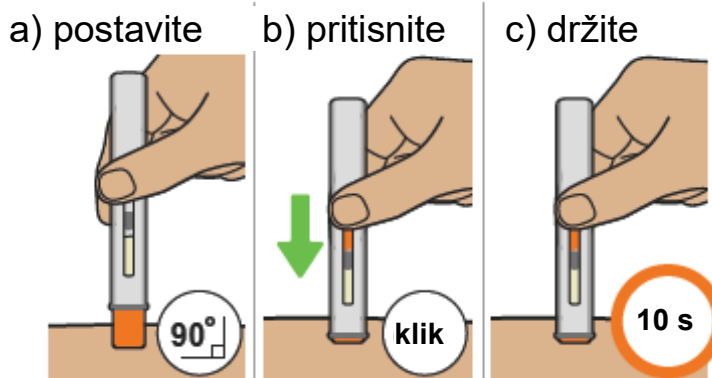
a) Jednom rukom držite napunjenu brizgalicu. Postavite narančasti štitnik igle pod kutom od 90 stupnjeva u odnosu na kožu. Pobrinite se da vidite prozorčić za provjeru.

b) Čvrsto pritisnite i držite napunjenu brizgalicu okomito na kožu. Čut ćete „klik” kad ubrizgavanje počne.

Možda ćete čuti drugi „klik”. To je normalno. Postupak nije dovršen.

c) Držite napunjenu brizgalicu na koži 10 sekundi kako biste bili sigurni da je primijenjena cijela doza.

Tijekom primjene injekcije **nemojte** pomicati napunjenu brizgalicu, okretati je ili



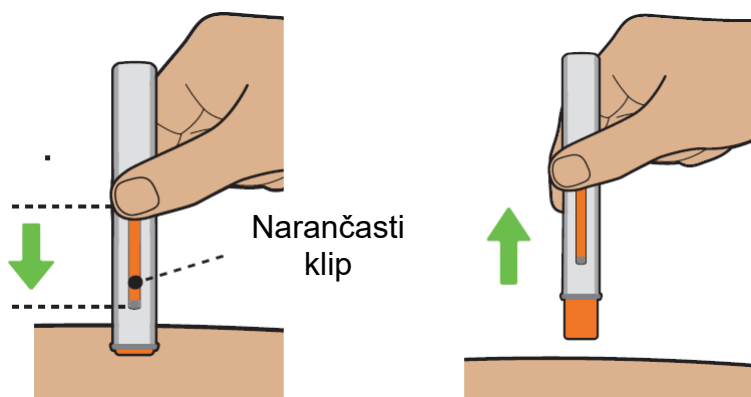
mijenjati kut pod kojim je držite.

7. korak: završite ubrizgavanje

a) Provjerite je li se narančasti klip pomaknuo prema dolje tako da ispunjava cijeli prozorčić za provjeru. Ako narančasti klip nije ispunio prozorčić za provjeru, možda niste primili cijelu dozu.

Ako se to dogodi ili ako imate drugih nedoumica, obratite se zdravstvenom radniku.

b) Maknite brizgalicu tako da je podignete ravno prema gore. Kad se brizgлица podigne s kože, narančasti štitnik igle će se spustiti, prekriti iglu i zaključati se u tom položaju.



c) Na mjestu primjene injekcije može se pojaviti mala količina krvi ili tekućine. To je normalno.

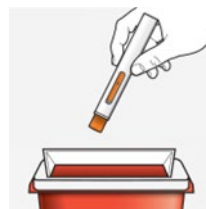
Ako je potrebno, pritisnite pamučnu vatu ili gazu na to područje i stavite mali flaster.

Nemojte ponovno upotrebljavati tu brizgalicu.

Zbrinjavanje lijeka Dawnzera

8. korak: bacite upotrijebljenu brizgalicu

a) Odložite upotrijebljenu brizgalicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon uporabe.



Nemojte baciti upotrijebljenu brizgalicu u kućni otpad.

Nemojte reciklirati upotrijebljen spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Nemojte ponovno upotrijebiti brizgalicu ili prozirni zatvarač.

Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta, možete upotrijebiti spremnik za kućni otpad:

- koji je izrađen od izdržljive plastike
- koji se može čvrsto zatvoriti neprobojnim poklopcem, tako da iz njega ne mogu ispasti oštri predmeti,
- koji stoji uspravno i stabilan je tijekom uporabe
- koji je nepropustan
- koji je pravilno označen s upozorenjem da sadrži opasan otpad.

Kada spremnik za odlaganje oštih predmeta bude gotovo pun, morat ćete ga zbrinuti slijedeći lokalne smjernice za pravilno zbrinjavanje spremnika za odlaganje oštih predmeta.

Moguće je da postoje lokalni propisi o tome kako biste trebali zbrinuti upotrijebljene brizgalice.

Nemojte baciti upotrijebljen spremnik za odlaganje oštih predmeta u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju lokalne smjernice. **Nemojte** reciklirati upotrijebljen spremnik za odlaganje oštih predmeta.