

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Dawnzera 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af dónidalorseni (sem dónidalorsennatríum) í 0,8 ml af lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða gul lausn með sýrustig (pH-gildi) um það bil 7,4 og osmólalstyrk um það bil 290 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Dawnzera er ætlað til reglubundinnar fyrirbyggjandi meðferðar við endurteknum köstum arfgengs ofsabjúgs (hereditary angioedema, HAE) hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefjast undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með arfgengan ofsabjúg.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir fullorðna og unglinga 12 ára og eldri er 80 mg af dónidalorseni sem er gefið undir húð einu sinni í mánuði.

Íhuga má að gefa 80 mg skammta á 2 mánaða fresti ef náðst hefur góð stjórn á sjúkdómi sjúklingsins (t.d. án kasta) í að minnsta kosti 3 mánuði meðan á meðferð með Dawnzera stendur.

Samkvæmt klínískum upplýsingum sést stigbundin lækkun á tíðni kastanna strax við 1. viku eftir upphafsskammt með dónidalorseni og búist er við að hámarksáhrif náist eftir 1 mánuð.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum með eðlileg gildi fyrir arfgengan ofsabjúg C1-INH (nC1-INH) sem hafa sýnt ófullnægjandi lækkun í köstum eftir 4 mánuði af meðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Dawnzera er ekki ætlað til meðferðar við bráðum arfgengum ofsabjúgsköstum (sjá kafla 4.4).

Skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist skal ráðleggja sjúklingi eða umönnunaraðila hans að gefa skammtinn eins fljótt og auðið er. Eftir það skal hefja skömmtun á ný samkvæmt ávísaðri skammtatíðni (einu sinni í mánuði eða einu sinni á 2 mánaða fresti) frá þeim degi þegar síðasti skammtur var gefinn.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun dónidalorsens hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Dawnzera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu. Dónidalorsen á aðeins að nota hjá þessum sjúklingum ef væntanlegur klíniskur ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun dónidalorsens hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi.

Dawnzera hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu eða nýrnabilun á lokastigi. Dónidalorsen á aðeins að nota hjá þessum sjúklingum ef væntanlegur klíniskur ávinningur vegur þyngra en áhættan.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun dónidalorsens hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjá kafla 4.8 og 5.1.

Ef skipt er úr meðferð með öðrum fyrirbyggjandi lyfjum við arfgengum ofsabjúg

Mælt er með eftirfarandi meðferðaráætlunum (tafla 1) fyrir sjúklinga sem eru að skipta úr fyrirbyggjandi meðferð við arfgengum ofsabjúg með berótralstati, sem er C1 esterasahemill, eða lanadelúmabi yfir í Dawnzera (sjá kafla 5.1).

Tafla 1: Meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem skipta úr annarri fyrirbyggjandi meðferð yfir í Dawnzera.

Önnur fyrirbyggjandi meðferð	Ráðlögð meðferðaráætlun þegar skipt er yfir í Dawnzera
Berótralstat	Halda áfram að taka núverandi skammt af berótralstati í 14 daga eftir að meðferð með Dawnzera er hafin.
C1 esterasahemill	Halda áfram að taka núverandi skammt af C1 esterasahemli í 14 daga eftir að meðferð með Dawnzera hefst.
Lanadelúmab	Gefa síðasta skammtinn af lanadelúmabi 14 dögum áður en meðferð með Dawnzera hefst.

Lyfjagjöf

Dawnzera er eingöngu ætlað til notkunar undir húð.

Dawnzera á að gefa með inndælingu undir húð í kvið, efri hluta læris eða, en eingöngu ef umönnunaraðilar sinna lyfjagjöf, aftan á upphandlegg. Mælt er með því að skipta reglulega um stungustað.

Ekki má má dæla Dawnzera inn á staði þar sem húðin er aum, marín, rauð, hörð, sýkt eða með litabreytingar.

Sjúklingur eða umönnunaraðili hans þarf að hafa hlotið viðeigandi þjálfun í rétttri inndælingartækni undir húð og má þá dæla inn Dawnzera ef lækinn telur það viðeigandi. Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf með áfyllta lyfjapennanum er að finna í fylgiseðlinum og notkunarleiðbeiningunum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 fyrir frekari leiðbeiningar um undirbúning og sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi þar á meðal bráðafnæmi

Ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðafnæmi, hafa komið fram (sjá kafla 4.8). Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram skal tafarlaust hætta notkun dónidalorsens og hefja viðeigandi meðferð.

Sjúklingum skal veitt ráðgjöf um teikn og einkenni ofnæmisviðbragða og fyrirskipað að leita tafarlaust til læknis og hætta notkun dónidalorsens ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram.

Almennt

Dawnzera er ekki ætlað til meðferðar við bráðum köstum við arfgengum ofsabjúg. Ef um er að ræða gegnumbrotskast af arfgengum ofsabjúg, skal hefja einstaklingsmiðaða meðferð með viðurkenndum björgunarlyfjum.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dónidalorsens hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg með arfgengan ofsabjúg-nC1INH (sjá kafla 5.1). Ekki er búist við að sjúklingar með arfgengan ofsabjúg-nC1-INH með stökkbreytingar sem tengjast ekki ferli kallikrein-kínín kerfinu (KKS) svari meðferð með Dawnzera.

Mælt er með erfðarannsóknum ef mögulegt er, samkvæmt núverandi leiðbeiningum um arfgengan ofsabjúg og hætta meðferð ef klínísk svörun kemur ekki fram (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með dónidalorseni. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að dónidalorsen er hvorki hvarfefni né hemill flutningspróteina, hefur ekki milliverkandi áhrif við efni sem eru sterklega bundin við plasmaprótein og er hvorki hvarfefni né hemill/örvi á cýtókróm P450 (CYP) ensím. Ekki er búist við að dónidalorsen valdi eða verði fyrir áhrifum af milliverkunum lyfja sem miðlað er í gegnum lyfjaflutningsprótein, bindingu við plasmaprótein eða CYP-ensím.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 meðgöngur) liggja fyrir um notkun dónidalorsens hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tililliti til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun dónidalorsens á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að dónidalorsen/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með dónidalorseni.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um möguleg áhrif þessa lyfs á frjósemi hjá mönnum. Dónidalorsen hafði engin áhrif á frjósemi og eituráhrif á þroska fósturvísa snemma á fósturskeiði í músalíkönun (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dawnzera hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu 80 mg af dónidalorseni á 4 vikna fresti voru viðbrögð á stungustað (24,4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast dónidalorseni fengnar úr klínískum rannsóknum eru settar fram í töflu hér að neðan.

Allar aukaverkanir eru skilgreindar eftir eftirfarandi líffæraflokkum og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir dónidalorsens

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi (þar með talið bráðaofnæmi)	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað ^a	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun lifrarensíma ^b	Mjög algengar

^a Viðbrögð á stungustað eru einnig meðal annars: roði, litabreytingar, verkur, kláði, herslismyndun, margúll, mar, flögnun húðar, ofnæmi og bólga.

^b aðallega væg hækkun og aðallega alanín amínótransferasi (ALAT) og aspartat amínótransferasi (ASAT).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi, þ.m.t. bráðafnæmi

Í klínískum rannsóknum var greint frá bráðafnæmisviðbrögðum hjá einum sjúklingi. Einkenni voru meðal annars almenn útbrot, mæði, verkur fyrir brjósti og bólga í kringum munn (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Viðbrögð á stungustað

Í tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu komu fram viðbrögð á stungustað. Engin þessara viðbragða á stungustað töldust alvarleg, væg til miðlungsmikil að umfangi og gengu almennt til baka með tímanum. Hjá sumum sjúklingum stóðu viðbrögð á stungustað, svo sem roði á stungustað, kláði á stungustað og litabreytingar á stungustað, yfir í 2 eða fleiri daga. Hjá einum sjúklingi, sem fékk skammta sem voru hærri en ráðlagt hafði verið samkvæmt meðferðaráætlun, leiddi litabreytingar á stungustað til þess að meðferð var alfarið hætt.

Börn

Öryggi dónidalorsens var metið í tvíblindri klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá undirhópi 7 sjúklinga á unglingsaldri, á aldrinum 12 til 17 ára. Öryggisupplýsingar hjá þessum sjúklingum á unglingsaldri voru svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir til að bera kennsl á hugsanleg einkenni ofskömmtnunar. Ef einkenni koma fram er mælt með að veita meðferð við einkennum. Ekkert mótefni er fáanlegt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, lyf notuð við arfgengum ofsabjúg, ATC-flokkur: B06AC09.

Verkunarháttur

Dónidalorsen er 2'-O-metoxýetýl-breyttur tjáningarhindri (ASO) tengdur þrígreina N-asetýlgalakτόςamíni (GalNAc₃) hluta sem veldur niðurbroti prekallikreins (PKK) mRNA fyrir tilstilli ríbonúkleasa H1 (RNasa H1) með sértækri bindingu við PKK mRNA, sem leiðir til minni framleiðslu PKK próteins. PKK er forensím fyrir kallikrein í plasma, sem veldur losun bradýkíníns, sem er öflugt æðavíkkandi efni sem veldur bólgu og þrota í arfgengum ofsabjúg (HAE).

Lyfhrif

Í rannsókn 1; sem var 24 vikna fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum og börnum (≥ 12 ára) með arfgengan ofsabjúg 1 eða arfgengan ofsabjúg 2 (sjá klíníska verkun og öryggi að neðan); greindist lækkun á PKK-þéttni í plasma. Meðalpróséntubreyting frá upphafsgildi að 24. viku í lágmarkþéttni PKK í plasma benti til 73% lækkunar eftir meðferð með dónidalorseni 80 mg á 4 vikna fresti og 47% lækkunar eftir meðferð með dónidalorseni 80 mg á 8 vikna fresti, samanborið við 2% lækkun í lyfleysuhópnum.

Verkun og öryggi

Verkun Dawnzera til að fyrirbyggja ofsabjúgsköst hjá sjúklingum var rannsökuð í rannsókn 1.

Rannsókn 1 - „OASIS-Arfgengur ofsabjúgur“

Í rannsókn 1 tóku þátt 90 (48 konur og 42 karlar) fullorðnir og börn (≥ 12 ára) með að minnsta kosti 2 köst sem höfðu verið staðfest af rannsakanda á 8 vikna aðlögunartímabilinu, sem fengu að minnsta kosti 1 skammt af rannsóknarlyfinu. Börnin voru 7 sjúklingar á unglingsaldri 12 ára og eldri; ennfremur tóku tveir aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára) þátt í rannsókninni. Þrír sjúklingar vógu < 50 kg við upphaf rannsóknar, þar af voru 2 sjúklingar á unglingsaldri (sjá einnig kafla 5.2). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 í einn af tveimur hópum til að fá rannsóknarmeðferð annaðhvort einu sinni á 4 vikna fresti (q4wks hópurinn) eða einu sinni á 8 vikna fresti (q8wks hópurinn). Innan hvers hóps var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:1 til að fá Dawnzera 80 mg eða samsvarandi magn af lyfleysu. Tveir hópar sem fengu lyfleysu voru sameinaðir til greiningar. Sjúklingar þurftu að hætta notkun annarra fyrirbyggjandi lyfja við arfgengum ofsabjúg áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni; þó var öllum sjúklingum heimilt að nota bráðalyf til meðferðar við öllum gegnumbrotsköstum arfgengum ofsabjúg.

Alls voru 93% sjúklinga með arfgengan ofsabjúg 1 og 7% með arfgengan ofsabjúg 2. Hjá 52% sjúklinga hafði verið tilkynnt um ofsabjúgsköst í barkakýli og 18% sjúklinga voru á fyrirbyggjandi meðferð áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Meðaltíðni arfgengra ofsabjúgskasta á væntanlegu aðlögunartímabili (tíðni kasta við upphaf) var 3,33 (staðalfrávik 2,086) köst/4 vikur og tíðni kasta > 2 köst/4 vikur sást hjá 69% sjúklinga alls.

Dónidalorsen sem gefið var á 4 eða 8 vikna fresti olli tölfræðilega marktækri lækkun á tíðni arfgengra ofsabjúgskasta (fjöldi HAE-kasta sem staðfest voru af rannsakanda á 4 vikna tímabili) samanborið við lyfleysu. Viðvarandi svörun við dónidalorseni með meðallækkun frá upphafsgildi í tíðni arfgengra ofsabjúgskasta sást út meðferðartímann hjá Dawnzera-meðferðarhópunum.

Tafla 3: Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta yfir verkun (heildargreiningarsett)

Tölfræði endapunkta	Lyfleysa (N=22)	Dawnzera 80 mg q4wks (N=45)	Dawnzera 80 mg q8wks (N=23)
Tíðni arfgengra ofsabjúgskasta á 4 vikna tímabili frá upphafsgildi að 24. viku*			
Meðalbreyting minnstu kvaðrata (95% öryggisbil) fyrir tíðni kasta	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% lækkun (95% öryggisbil) miðað við lyfleysu		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
Wald kí-kvaðrat p-gildi		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
Tíðni arfgengra ofsabjúgskasta á 4 vikna tímabili frá 4. viku að 24. viku			
Meðalbreyting minnstu kvaðrata (95% öryggisbil) fyrir tíðni kasta sem hófust eftir annan skammt (4. vika)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% lækkun (95% öryggisbil) miðað við lyfleysu sem hófst við annan skammt (4. vika)		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
Wald kí-kvaðrat p-gildi		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
Tíðni miðlungsalvarlegra eða alvarlegra[†] arfgengra ofsabjúgskasta á 4 vikna tímabili frá 4. viku að 24. viku			

Tölfræði endapunkta	Lyfleysa (N=22)	Dawnzera 80 mg q4wks (N=45)	Dawnzera 80 mg q8wks (N=23)
Meðalbreyting minnstu kvaðrata (95% öryggisbil) fyrir tíðni miðlungsalvarlegra eða alvarlegra kasta sem hófust eftir annan skammt (4. vika)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% lækkun (95% öryggisbil) miðað við lyfleysu sem hófst við annan skammt (4. vika)		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
Wald kí-kvaðrat p-gildi		<0,001 [‡]	NS
Arfgeng ofsabjúgsköst á 4 vikna tímabili sem kröfðust bráðameðferðar frá 4. viku að 24. viku			
Meðalbreyting minnstu kvaðrata (95% öryggisbil) fyrir tíðni arfgengra ofsabjúgskasta sem kröfðust bráðameðferðar og hófust eftir annan skammt (4. vika)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% lækkun (95% öryggisbil) miðað við lyfleysu sem hófst við annan skammt (4. vika)		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
Wald kí-kvaðrat p-gildi		<0,001 [‡]	0,004 [‡]

HAE = arfgengur ofsabjúgur; LS = minnsta kvaðrat; N = fjöldi sjúklinga í tilteknum meðferðarhópi; NS = ekki tölfræðilega marktækt; q4wks = á 4 vikna fresti; q8wks = á 8 vikna fresti.

* Aðalendapunktur verkunar = samanburður á tímastöðluðum fjölda HAE-kasta sem staðfest höfðu verið af rannsakanda yfir 4 vikna tímabil frá upphafsgildi að 24. viku á milli Dawnzera 80 mg q4wks hópsins og lyfleysuhópsins.

† Miðlungsmikil: væg til miðlungsmikil skerðing á virkni, þörf á einhver konar aðstoð; alvarleg: mikil skerðing á virkni, þörf á aðstoð.

‡ Tölfræðilega marktækt.

Hjá 4 sjúklingum á unglingsaldri (á aldrinum 12 til 17 ára) í q4wks hópnum, greindist 97,1% lækkun (95% öryggisbil: -106,26%, -88,01%) frá upphafsgildi (aðlögunartímabil) með tímastaðlaða tíðni arfgengra ofsabjúgskasta (á 4 vikna fresti) frá 0. viku að 24. viku.

Viðbótar fyrirframskilgreindir aukaendapunktur voru með það hlutfall sjúklinga sem sýndi svörun við rannsóknarlyfinu og það hlutfall sjúklinga sem höfðu náð góðri stjórn á ofsabjúg. Hlutfall sjúklinga með ≥50%, ≥70%, ≥90% og 100% (án kasta) lækkun frá upphafsgildi í tíðni arfgengra ofsabjúgskasta frá 4. viku að 24. viku í Dawnzera-meðferðarhópnum var 93%, 82%, 62% og 53%; í sömu röð; hjá 80 mg q4wks hópnum; og 83%, 65%, 48% og 35%; í sömu röð; hjá 80 mg q8wks hópnum; samanborið við 27%, 18%, 9% og 9%; í sömu röð; hjá lyfleysuhópnum.

Fjöldi sjúklinga sem höfðu náð góðri stjórn á sjúkdómnum í 24. viku í Dawnzera meðferðarhópnum, sem miðaðist við stigafjölda samkvæmt AECT-kvarðanum (Angioedema Control Test) ≥10 í 24. viku, var 41 (91%) hjá hópnum sem fékk 80 mg q4wks hópnum og 17 (74%) hjá 80 mg q8wks hópnum, samanborið við 9 (41%) hjá lyfleysuhópnum.

Heilsutengd lífsgæði

Bati greindist hjá hópnum sem fengu Dawnzera samanborið við lyfleysu samkvæmt heildarskori á spurningalista um lífsgæði fólks með ofsabjúg (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL). Sex stiga lækkun telst klínískt marktækur bati. Hvað varðar heildarstigafjölda á AE-QoL-kvarðanum í 24. viku var meðalbreyting minnstu kvaðrata frá upphafsgildi hjá Dawnzera meðferðarhópnum -24,8

hjá 80 mg q4wks hópnum ($p < 0,001$) og $-19,9$ hjá 80 mg q8wks hópnum, samanborið við $-6,2$ hjá lyfleysuhópnum.

Rannsókn 2 – „OASISplus“

Alls fengu 147 fullorðnir og börn (≥ 12 ára) með arfgengan ofsabjúg 1 eða arfgengan ofsabjúg 2 að minnsta kosti 1 skammt af Dawnzera í opinni, framhaldsrannsókn (rannsókn 2) sem stóð yfir í allt að 3 ár. Af þessum höfðu 83 sjúklingar áður fengið Dawnzera eða lyfleysu í rannsókn 1 og voru teknir inn í framlengingarhópinn (e. rollover group). Sjúklingar sem ekki voru í framlengingarhópi ($n=64$) var ætlað að halda áfram fyrri fyrirbyggjandi meðferð við arfgengum ofsabjúg (berotralstat, C1 esterasahemlar eða lanadelúmab) á aðlögunartímabilinu samkvæmt viðeigandi ráðlögðum meðferðaráætlunum byggt á helmingunartíma hvers lyfs (sjá kafla 4.2).

Opinn framlengingarhópur í framhaldsrannsókn (sjúklingar í framlengingarhópi í rannsókn 1, $n = 83$)

Eftir 52 vikna meðferð með Dawnzera sýndu sjúklingar fram á viðvarandi meðallækkun á tíðni arfgengra ofsabjúgskastasem nam 93% samanborið við upphafsgildi ($0,22$ á móti $3,42$ köstum/4 vikum), þar sem vel stjórnaður sjúkdómur miðað við stigafjölda á AECT-kvarðnum jókst úr $20,3\%$ í $91,3\%$ í Q4W hópnum og úr $41,7\%$ í $100,0\%$ í Q8W hópnum, ásamt framförum á AE-QoL-kvarðanum í viku 24.

Sjúklingar sem ekki voru í framlengingarhópi (sjúklingar sem áður höfðu fengið önnur langtíma fyrirbyggjandi lyf við arfgengum ofsabjúg, $n = 64$)

Við skiptin úr lanadelúmabi, berotralstatu eða C1-esterasahemli yfir í Dawnzera sást engin aukning á tíðni arfgengra ofsabjúgskasta, meðaltíðnin lækkaði um $66,1\%$ (95% öryggisbil $-79,69$, $-52,55$) í viku 52 og heildarstjórnun sjúkdómsins samkvæmt AECT-kvarða fór úr $66,7\%$ í $93,0\%$ í 16. viku og AE-QoL skor sýndu marktæka lækkun í öllum hópum.

Rannsókn 3 – II. stigs rannsókn sem nær til sjúklinga með HAE-nC1INH

Í II. stigs rannsókn 3 var hópur sjúklinga með arfgengan ofsabjúg-nC1INH opinn. Þar voru meðal annars 3 fullorðnir sjúklingar sem fengu 80 mg af dónidalorseni á 4 vikna fresti í allt að 16 vikur. Enginn þessara sjúklinga var með staðfesta stökkbreytingu á storkupætti XII, plasminógeni eða angíópóietíni-1 geni og aðeins einn hafði jákvæða fjölskyldusögu.

Hjá sjúklingunum þremur með arfgengan ofsabjúg-nC1-INH kom fram lækkun í tíðni arfgengra ofsabjúgskasta sem nam 76% í heildina á meðferðartímabilinu. Lækkun í meðaltíðni arfgengra ofsabjúgskasta var frá því að vera $4,23$ köst/4 vikur á aðlögunartímabilinu í $1,52$ köst/4 vikur frá upphafsgildi að 16. viku. Einn sjúklingur var laus við köst frá 1. viku og þar til meðferð lauk. Lífsgæði bötundu samhliða því.

Lægri tíðni mánaðarlegra ofsabjúgskasta, sem voru staðfest af rannsakanda, greindist hjá öllum þremur sjúklingunum með arfgengan ofsabjúg sem tóku þátt í rannsókninni og voru með eðlileg gildi virkra og mótefnavekjandi C1-hemla eftir mánaðarlega gjöf með 80 mg af dónidalorseni.

Ónæmissvörun

Oft greindust mótefni gegn lyfinu. Mótefni gegn lyfinu höfðu ekki áhrif á hámarkspéttni í plasma en juku lágmarkspéttni í plasma. Engar vísbendingar komu fram um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfhrif, verkun eða öryggi, en þó nægja fyrirbyggjandi upplýsingar ekki til að hægt sé að draga endanlegar ályktanir af þeim.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Dawnzera hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn arfengum ofsabjúg sem hluta af reglubundinni forvarnarmeðferð við endurkomnum köstum arfgengs ofsabjúgs. Sjá kafla 4.2.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf dónidalorsens voru metin eftir endurtekna skammta undir húð á 4 vikna fresti hjá heilbrigðum einstaklingum og á 4 vikna eða 8 vikna fresti hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg.

Útsetning fyrir dónidalorseni (flatarmál undir plasmabéttnerli [AUC]) jókst á skammtaháðan hátt eftir gjöf undir húð í skömmtum á bilinu 20 til 80 mg hjá heilbrigðum einstaklingum en var hærri en skammtahlutfallsleg útsetning yfir allt skammtabilið.

Áætluð gildi fyrir þýði (margfeldismeðaltal) hvað varðar hámarksplasmabéttneri við jafnvægi ($C_{max,ss}$), lágmarksplasmabéttneri ($C_{trough,ss}$) og flatarmál undir plasmabéttnerli yfir skammtabili ($AUC_{\tau,ss}$) eru sett fram í töflu 4. Engin uppsöfnun C_{max} og AUC fyrir dónidalorsen greindist í plasma eftir endurtekna skammta á 4 vikna fresti.

Tafla 4: Yfirlit yfir líkan af lyfjahvarfabreytum úr lyfjahvarfagreiningu þýðis eftir skömmtun dónidalorsens 80 mg á 4 vikna fresti (q4wks) eða 80 mg á 8 vikna fresti (q8wks) hjá sjúklingum með arfgengan ofsabjúg við jafnvægi

Lyfjahvarfabreytur (margfeldismeðaltal)	Dónidalorsen	
	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·klst/ml)	5.240	5.210

$AUC_{\tau,ss}$ = flatarmál undir plasmabéttnerli yfir skammtabili við jafnvægi; $C_{max,ss}$ = hámarksplasmabéttneri við jafnvægi; $C_{trough,ss}$ = lágmarksplasmabéttneri við jafnvægi; q4wks = á 4 vikna fresti; q8wks = á 8 vikna fresti.

Frásög

Eftir gjöf undir húð frásogast dónidalorsen á um það bil 2,5 klukkustundum eftir skammtagjöf þar til hámarksþéttneri í plasma er náð, byggt á áætluðum gildum fyrir þýði.

Dreifing

Búist er við að dónidalorsen dreifist aðallega til lifrar- og nýrnabarkar eftir gjöf undir húð. Áætluð gildi fyrir þýði í fyrir dreifingarrúmmál fyrir miðlæga (V_c/F) og útlæga (V_p/F) hólfið var 69,8 l og 1.840 l, í sömu röð. Dónidalorsen er að miklu leyti bundið plasmapróteinum manna (>98% bundið) *in vitro*.

Umbrot

Dónidalorsen umbrotnar fyrir tilstilli endó- og exónúkleasa í stutt oligonúkleótíðbrot af ýmsum stærðum í lifrinni.

Brotthvarf

Áætluð gildi fyrir þýði á helmingunartíma brotthvarfs dónidalorsens hjá dæmigerðum sjúklingi með arfgengan ofsabjúg eru um það bil 1 mánuður.

Meðalhlotfall óbreytts ASO sem skilst út í þvagi var innan við 1% af gefnum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum innan sólarhrings. Umbrotsefni sem tengjast tengisameind losna að óverulegu leyti út í blóðrásina og skiljast síðan hratt út í þvagi eða hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahvarfagreiningar og lyfhrifagreiningar á þýði sýndu ekki fram á klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum eða lyfhrifum dónídalorsens eftir aldri (12 til 74 ára), kyni, vægri skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 60 til <90 ml/mín/1,73m²) eða vægri skerðingu á lifrastarfsemi (heildarbilirúbín $\leq 1 \times$ ULN og AST $>1 \times$ ULN, eða heildarbilirúbín >1 til $1,5 \times$ ULN og hvaða AST sem er). Hvað varðar líkamsþyngd voru áætluð gildi AUC dónídalorsens fyrir líkamsþyngd á bilinu 30-40 kg >17.500 ng·klst/ml, >10.000 ng·klst/ml fyrir 40-50 kg og um 10.000 ng·klst/ml fyrir 50-60 kg. Samsvarandi gildi fyrir sjúklinga sem vógu >60 kg voru <7.500 ng·klst/ml. Dónídalorsen hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi, nýrnasjúkdóma á lokastigi eða miðlungsskerta eða alvarlega skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í 6 mánaða rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá erfðabreyttum (Tg.rasH2) músum olli gjöf dónídalorsens (5, 10, 20 eða 60 mg/kg) eða með staðgengilsefni sem var sértækt fyrir nagdýr (10 mg/kg) undir húð einu sinni á 2 vikna fresti ekki aukningu á illkynja æxlum, sem bendir til þess að lyfið feli ekki í sér krabbameinsvaldandi hættu hjá mönnum.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Dónídalorsen skilaði neikvæðum niðurstöðum hvað varðar eiturverkanir á erfðaeefni *in vitro* (öfug stökkbreyting í bakteríum, litningafrávik í lungnafrumum kínerskra hamstra) og *in vivo* (örkjarnapróf í beinmerg músa).

Frjósemi, meðganga og brjóstagiöf

Gjöf dónídalorsens (0, 5, 10 eða 20 mg/kg/viku) eða PKK-hemils sem er virkur hemill hjá nagdýrum (5 mg/kg/viku) undir húð hjá músum annan hvern dag á meðgöngu og vikulega meðan á mjólkurgjöf stóð sýndi ekki fram á neinar aukaverkanir á þroska fyrir og eftir got.

Í rannsókn á þroska músa fyrir og eftir got jókst þéttni dónídalorsens í brjóstamjólk frá mjólkandi músunum á skammtaháðan hátt ≥ 10 mg/kg/viku, en þessi þéttni dónídalorsens í brjóstamjólk var >3.000 sinnum lægri en sú þéttni sem mældist í vefjum. Jafnvel þótt dónídalorsen hafi greinst í mjólk músa var ekki búist við altækri útsetningu hjá ungum vegna þess að frásog dónídalorsens verður ekki í munni.

Í dýrarannsóknum hafði gjöf dónídalorsens eða lyfjafræðilega virks staðgengilsefnis sem var sértækt fyrir nagdýr í sameinaðri rannsókn á eituráhrifum á frjósemi og fósturþroska hjá músunum ekki áhrif á frjósemi karlkyns og kvenkyns músa eða fósturvísis/fósturs.

Gjöf dónídalorsens (0, 1, 4 eða 10 mg/kg/viku) eða virks prekallikreinshemils (PKK) hjá nagdýrum (4 mg/kg/viku) undir húð hjá karlkyns og kvenkyns músunum vikulega, fyrir og meðan á mökun stendur, og síðan annan hvern dag hjá kvenkyns músunum allan tímann meðan á líffæramyndun stendur, olli engum aukaverkunum á frjósemi, meðgöngu eða þroska fósturvísis/fósturs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumtvíhýdrógenfosfat (E 339)

Tvínatríumhýdrógenfosfat (E 339)

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

Saltsýra (E 507) (til að stilla pH-gildi)

Natríumhýdroxíð (E 524) (til að stilla pH-gildi)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Dawnzera má geyma í upprunalegri öskju við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt skipti í allt að 6 vikur, en ekki eftir fyrningardagsetninguna.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið áfyllta lyfjapennan í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

0,8 ml af sæfðri lausn í einnota sprautu úr gleri af gerð I með áfastrínál úr ryðfríu stáli, harðri nálarhlíf og kísilhúðuðum stimpiltappa úr klóróbútýlgúmmíi. Fyllt aðalílát og lyfjapenni eru samsett í áfylltan penna sem er merktur og pakkað í ógegnsæja öskju með skilrúmi til að halda við áfyllta pennann og til varnar gegn ljósi.

Pakkningastærð með einn áfylltan lyfjapenna.

Pakkningastærð með þrjá áfyllta lyfjapenna.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áður en meðferð getur hafist þarf að þjálfja sjúklinga og/eða umönnunaraðila í hvernig á að undirbúa og gefa Dawnzera (sjá notkunarleiðbeiningar).

- Taka skal áfyllta lyfjapennann með stökum skammti úr kæli 30 mínútum fyrir inndælingu til að hann nái stofuhita. Ekki má nota aðrar upphitunaraðferðir.
- Áfyllti lyfjapenninn skal skoðaður sjónrænt fyrir notkun. Lausnin á að vera tær og litlaus eða gul í útliti. Ekki má dæla inn lausninni ef hún virðist frosin. Ekki má nota áfyllta lyfjapennann ef greina má ský, agnir eða mislitun fyrir lyfjagjöf.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum skilyrðum og sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Dawnzera 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
dónidalorsen

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af dónidalorseni (sem dónidalorsennatríum) í 0,8 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Natríumtvíhýdrógenfosfat (E 339), tvínatríumhýdrógenfosfat (E 339), natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (E 507), natríumhýdroxíð (E 524). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfylltur lyfjapenni
3 áfylltir lyfjapennar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.
Til notkunar undir húð.

Opnist hér

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt skipti í allt að 6 vikur.

Dagsetning förgunar: _____

Geymið áfyllta lyfjapennan í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/2001/001 (pakkning með einum lyfjapenna)

EU/1/25/2001/002 (pakkning með þremur lyfjapenum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Dawnzera

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLTUR LYFJAPENNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Dawnzera 80 mg stungulyf
dónidalorsen
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,8 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Dawnzera 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna dónidalorsen

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Dawnzera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dawnzera
3. Hvernig nota á Dawnzera
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dawnzera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dawnzera og við hverju það er notað

Dawnzera tilheyrir flokki lyfja sem kallast tjáningarhindri og inniheldur virka efnið dönidalorsen. Það er notað hjá sjúklingum 12 ára og eldri með arfgengan ofsabjúg () til að koma í veg fyrir ofsabjúgsköst.

Arfgengur ofsabjúgur er arfgengur sjúkdómur þar sem blóðið inniheldur ekki nægilegt magn próteins sem kallast „C1-hemill“ eða þar sem C1-hemillinn virkar ekki sem skyldi. Þetta leiðir til of mikils magns af „plasma kallikrein“, sem veldur því að aukið magn af „bradýkíníni“ myndast í blóðrásinni. Hátt magn bradýkíníns veldur útvíkkun æða og veldur því að vökvi lekur út í nærliggjandi vefi sem leiðir til þeirra bólgukasta sem einkenna arfgengan ofsabjúg. Einkenni geta lýst sér sem kvíðverkir og bólga í höndum og fótum, andliti, augnlokum, vörum eða tungu, barkakýli (sem getur valdið öndunarerfiðleikum), kynfærum, maga og þörmum

Virka efnið í Dawnzera, dönidalorsen, hindrar virkni kallikreins í plasma, sem stuðlar að því að draga úr magni bradýkíníns í blóðrásinni og kemur í veg fyrir einkenni arfgengs ofsabjúgs.

2. Áður en byrjað er að nota Dawnzera

Ekki má nota Dawnzera

ef um er að ræða ofnæmi fyrir dönidalorseni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkunarfræðingnum áður en Dawnzera er notað. Dawnzera getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4). Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð við Dawnzera skaltu leita **tafarlaust** til læknis. Einkenni geta verið:

- útbrot
- öndunarerfiðleikar
- þrengsli fyrir brjósti
- önghljóð
- bólga í kringum munn
- hraður hjartsláttur

Dawnzera er ekki ætlað til notkunar við bráðum arfgegnum ofsabjúgsköstum. Ef þú færð gegnumbrotskast af völdum arfgengs ofsabjúgs ættir þú að nota viðurkennd björgunarlyf til að meðhöndla kastið.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Dawnzera fyrir börn yngri en 12 ára. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þeim aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Dawnzera

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki er vitað til þess að Dawnzera hafi áhrif á önnur lyf eða verði fyrir áhrifum af þeim.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi Dawnzera á meðgöngu og við brjóstagið. Til öryggis ætti að forðast notkun donidalorsens á meðgöngu.

Þetta lyf getur borist í brjóstamjólk og ekki er vitað hvort það geti haft áhrif á barnið þitt. Læknirinn mun ræða við þig um hvort hætta eigi meðferð með lyfinu á meðan þú ert með barn á brjósti eða hvort þú eigir að hætta brjóstagið.

Læknirinn þinn mun ræða við þig um áhættu og ávinning af notkun þessa lyfs.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Dawnzera inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum áfylltum lyfjapenna, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

3. Hvernig nota á Dawnzera

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Dawnzera er lausn sem fæst í einnota áfylltum lyfjapenna til inndælingar.

Hversu mikið á að nota af Dawnzera

Ráðlagður skammtur er einn áfylltur lyfjapenni einu sinni í mánuði. Ef þú hefur ekki fengið kast í langan tíma gæti verið að læknirinn breyti skammtinum í einn penna á 2 mánaða fresti.

Hvernig á að sprauta Dawnzera

Læknir sem hefur reynslu af umönnun sjúklinga með arfgengan ofsabjúg mun hefja meðferðina og hafa umsjón með henni. Þú eða umönnunaraðili getur sprautað þig með þessu lyfi eftir að hafa hlotið viðeigandi þjálfun. Læknir, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur þarf að sýna þér hvernig þú átt að undirbúa og sprauta þig með Dawnzera áður en þú notar lyfið í fyrsta sinn. Ekki sprauta þig eða einhvern annan fyrr en þú hefur fengið þjálfun í hvernig eigi að sprauta lyfinu á réttan hátt.

Ef þú sérð sjálf(ur) um að sprauta þig með Dawnzera eða ef umönnunaraðili þinn sprautar því, verður þú eða umönnunaraðilinn að lesa ítarlegu leiðbeiningarnar í „Notkunarleiðbeiningar“ vandlega og fylgja þeim.

- Dawnzera á að sprauta undir húð.
- **Ekki** sprauta
 - innan við 5 cm frá nafla.
 - í húð sem er aum, marin, rauð, hörð, sýkt eða með litabreytingar.
 - í ör eða skaddaða húð.
- Stingdu nálinni í fituvefinn á maganum (kviðnum), framan á lærinu eða aftan á upphandleggnum.
- Eingöngu umönnunaraðilar mega sprauta í aftanverðan upphandlegg.
- Sprautaðu lyfinu á nýjan stað í hvert skipti.
- Eingöngu má nota hvern áfylltan lyfjapenna af Dawnzera einu sinni.

Ef notaður er stærri skammtur af Dawnzera en mælt er fyrir um

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef notaður er of stór skammtur af Dawnzera.

Ef gleymist að nota Dawnzera

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Taktu skammtinn um leið og þú manst eftir honum. Eftir það skal hefja skömmtun á ný samkvæmt ávísðri skammtatíðni (einu sinni í mánuði eða einu sinni á 2 mánaða fresti) frá þeim degi þegar síðasti skammtur var gefinn.

Ef hætt er að nota Dawnzera

Það er mikilvægt að þú haldir áfram að sprauta þig með Dawnzera samkvæmt fyrirmælum læknisins, jafnvel þótt þér líði betur.

Leitaðu til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þetta lyf getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (með tíðnina **algenga**: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum). Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð **skaltu láta lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita án tafar**. Einkenni eru meðal annars:

- útbrot
- öndunarerfiðleikar
- þrengsli fyrir brjósti
- önghljóð
- bólga í kringum munninn
- hraður hjartsláttur

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum.

Mjög algengar (Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Viðbrögð á staðnum sem sprautað er í. Einkenni geta verið roði, breytingar á húðlit, verkur, kláði, hörð húð, blæðing undir húð á stungustað, marblettir, flögnun húðar, ofnæmisviðbrögð eða bólga.
- Blóðprufur sem sýna fram á lifrabreytingar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dawnzera

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Áfyllta lyfjapennann má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt skipti í allt að 6 vikur, en ekki eftir fyrningardagsetningu.

Ef Dawnzera er geymt við stofuhita, skal skrifa förgunardagsetninguna á upprunalegu öskjuna. Förgunardagur er að hámarki 6 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli og skal skrá þennan dag á svæðið sem tilgreint er á upprunalegu öskjuna fyrir geymslu við stofuhita allt að 30 °C.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi:

- glæru hettuna vantar eða hún er ekki fest.
- fyrningardagsetning (EXP) eða förgunardagsetning er liðin.
- lyfið lítur út fyrir að vera frosið, skýjað, mislitt eða inniheldur agnir.
- áfyllti lyfjapenninn virðist skemmdur.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dawnzera inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dónidalorsen. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 80 mg af dónidalorseni (sem dónidalorsennatríum) í 0,8 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru natriúmdihýdrógenfosfat (E 339), tvínatriúmhydrógenfosfat (E 339), natriúmkloríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra (E 507) (til að stilla pH-gildi), natriúmhýdroxíð (E 524) (til að stilla pH-gildi) – sjá kafla 2 „Dawnzera inniheldur natrium“.

Lýsing á útliti Dawnzera og pakkningastærðir

Dawnzera er tær, litlaus eða gul lausn til inndælingar í áfylltum lyfjapenna.

Dawnzera fæst sem:

- stakur pakki sem inniheldur einn áfylltan lyfjapenna í öskju
- stakur pakki sem inniheldur þrjá áfyllta lyfjapenna í öskju

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

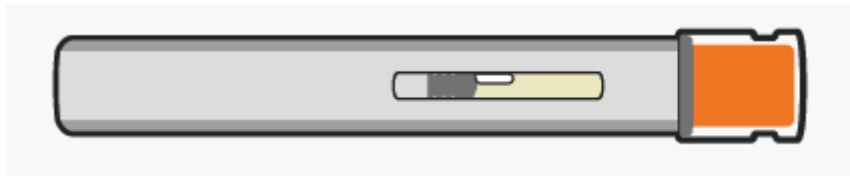
<----->

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Dawnzera 80 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Þessar notkunarleiðbeiningar innihalda upplýsingar fyrir inndælingu **Dawnzera** með áfyllta lyfjapennanum.

Lestu þessar „Notkunarleiðbeiningar“ áður en þú byrjar að nota áfyllta Dawnzera lyfjapennann þinn og í hvert sinn sem þú færð áfyllingu. Hugsanlega hafa bæst við upplýsingar. Þessar upplýsingar koma ekki í stað þess að ræða við lækni eða hjúkrunarfræðing um heilsufar þitt eða meðferðina. Læknir eða hjúkrunarfræðingur þarf að sýna þér eða umönnunaraðila þínum hvernig á að nota **Dawnzera** áfyllta lyfjapennann á réttan hátt. Ef þú eða umönnunaraðili þinn hefur einhverjar spurningar skaltu ræða við lækninn þinn eða hjúkrunarfræðing.



Mikilvægar upplýsingar:

- **Dawnzera** er eingöngu til inndælingar undir húð (til notkunar undir húð).
- Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur einn stakan skammt og má aðeins nota hann einu sinni.
- **Ekki** fjarlægja glæru hettuna fyrr en þú ert tilbúin/n til að sprauta þig með **Dawnzera** (sjá skref 5).
- **Ekki** deila áfyllta lyfjapennanum með neinum.
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef hann virðist skemmdur.

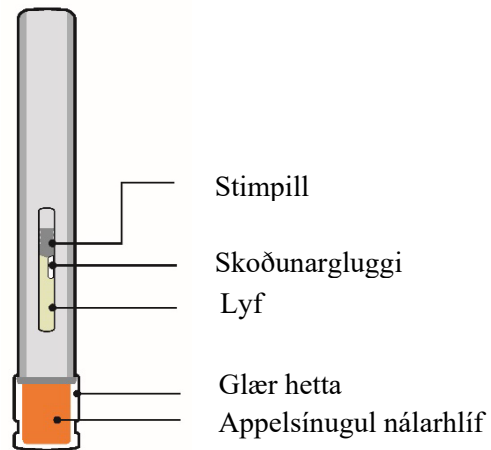
Upplýsingar um geymslu:

- Geymdu áfyllta lyfjapennann í kæli við 2 °C - 8 °C í upprunalegri öskju.
- Ef þörf krefur má geyma áfyllta lyfjapennann við stofuhita allt að 30 °C í upprunalegri öskju í allt að 6 vikur.
- Ef Dawnzera er geymt við stofuhita, skal skrifa förgunardagsetninguna á upprunalegu öskjuna. Förgunardagur er að hámarki 6 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli og skal skrá þennan dag á svæðið sem tilgreint er á upprunalegu öskjuna fyrir geymslu við stofuhita allt að 30 °C.
- Ef þú notar ekki áfyllta lyfjapennann sem geymdur er við stofuhita innan 6 vikna skaltu farga honum.
- Geymdu áfyllta lyfjapennann í öskjunni þar til hann er tilbúinn til notkunar.
- **Ekki** geyma áfyllta lyfjapennann án þess að glæra hettan sé á.

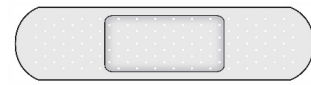
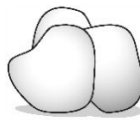
Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Yfirlit yfir Dawnzera

Áfylltur lyfjapenni með stökum skammti



Önnur áhöld (fylgja ekki)



Undirbúningur fyrir inndælingu Dawnzera

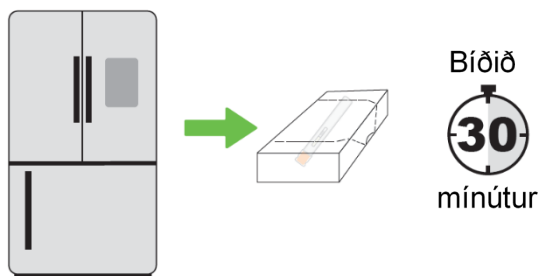
Skref 1 Taktu úr kæli

a) Taktu áfyllta lyfjapennann úr kæli.

b) Geymdu áfyllta lyfjapennann í upprunalegu öskjunni og láttu hann ná stofuhita í 30 mínútur fyrir inndælingu.

c) Þegar einn áfylltur lyfjapenni úr pakkningu með 3 lyfjapenum er tekinn úr kæli skal **setja áfylltu lyfjapennana sem eftir eru aftur í kæli** til að hægt sé að nota þá síðar eftir þörfum.

Ekki reyna að flýta fyrir upphitunarferlinu með öðrum hitagjöfum, svo sem örbylgjuofni eða heitu vatni.



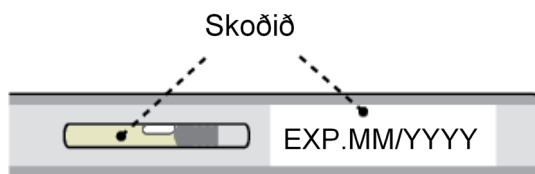
Skref 2 Skoðaðu lyfið

a) Athugaðu fyrningardagsetninguna (EXP) á lyfjapennanum og einnig förgunardagsetninguna á upprunalegu öskjunni ef lyfið var geymt við stofuhita allt að 30 °C.

b) Skoðaðu lyfið í gegnum skoðunargluggann. Lyfið **Dawnzera** á að vera tært og litlaust eða gult. Engar agnir ættu að vera sýnilegar. Það er eðlilegt að sjá loftbólur í lausninni.

Ekki nota áfyllta lyfjapennan ef:

- glæru hettuna vantar eða hún er ekki fest.
- fyrningardagsetning (EXP) eða förgunardagsetning er liðin.
- lyfið lítur út fyrir að vera frosið, skýjað, mislitt eða inniheldur agnir.
- áfyllti penninn virðist skemmdur.



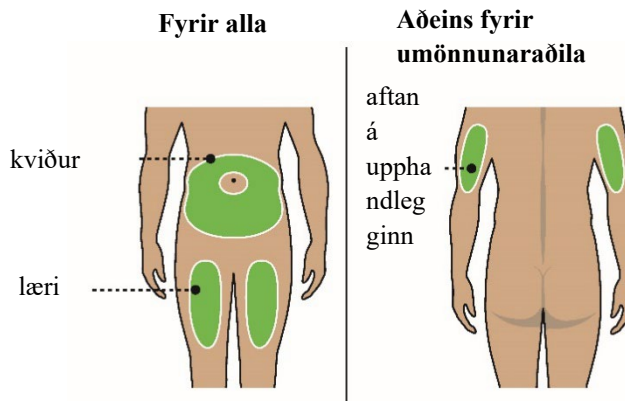
Skref 3 Veldu stungustað

a) Veldu stungustað á kviði eða framan á læri.

b) Eingöngu umönnunaraðilar mega velja stungustað aftan á upphandlegg.

Ekki sprauta:

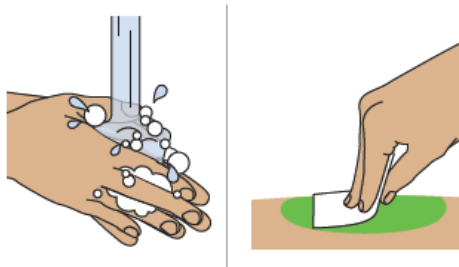
- innan við 5 cm frá nafla.
- í húð sem er aum, marín, rauð, hörð, sýkt eða með litbreytingar.
- í ör eða skaddaða húð.
- á staðinn þar sem fyrri sprauta var gefin



Skref 4 Þvoðu hendur og hreinsaðu stungustaðinn

a) Þvoðu hendurnar með sápu og vatni.

b) Hreinsaðu stungustaðinn með sprittklút með hringlaga hreyfingum. Láttu húðina þorna.



Ekki snerta hreinu húðina fyrir inndælingu.

Inndæling Dawnzera

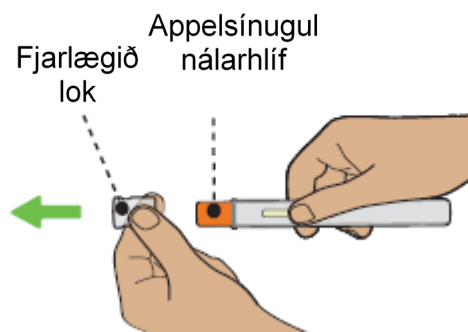
Skref 5 Fjarlægðu og fargaðu glæru hettunni

a) Haltu um miðju áfyllta lyfjapennans þannig að glæra hettan snúi frá þér.

b) Fjarlægðu glæru hettuna með því að toga hana beint af. **Ekki** snúa hettuna af. Nálin er innan í appelsínugula nálarhlífinni.

c) Fargaðu glæru hettunni í soppílát eða nálarboxið.

Ekki fjarlægja glæru hettuna fyrr en rétt fyrir inndælingu. **Ekki** setja hettuna aftur á áfyllta lyfjapennan. **Ekki** þrýsta appelsínugulu nálarhlífinni að höndinni eða fingrinum.



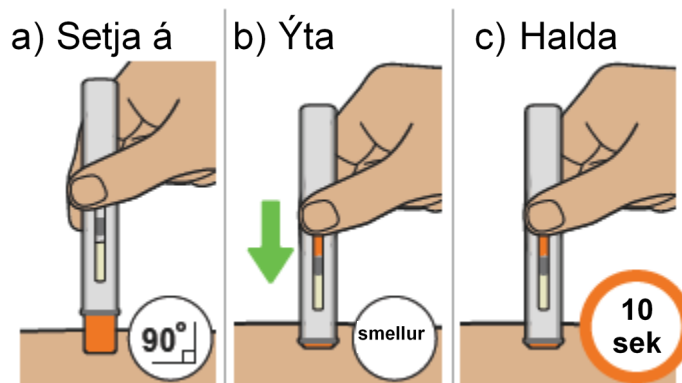
Skref 6 Byrjaðu inndælingu

a) Haltu um áfyllta lyfjapennann með annarri hendi. Snúðu appelsínugulu nálarhlífinni í 90 gráðu horni við húðina. Gakktu úr skugga um að þú getir séð skoðunargluggann.

b) Ýttu þéttingsfast og haltu áfyllta lyfjapennanum beint að húðinni. Þú munt heyra smell þegar byrjað er að sprauta.

Það gæti verið að annar smellur heyrir. Þetta er eðlilegt. Ferlinu er ekki lokið.

c) Haltu áfyllta lyfjapennanum að húðinni í 10 sekúndur til að ganga úr skugga um að allur skammturinn hafi verið gefinn.



Ekki hreyfa, snúa eða breyta horni áfyllta lyfjapennans meðan á inndælingu stendur.

Skref 7 Ljúktu við inndælingu

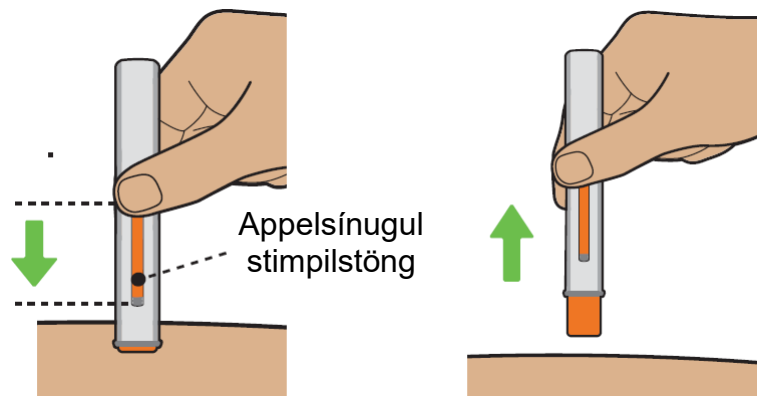
a) Gakktu úr skugga um að appelsínugula stimpilstöngin hafi færst niður og fylli upp í allan skoðunargluggann. Ef appelsínugula stimpilstöngin fyllir ekki upp í skoðunargluggann þá gæti hugsast að þú hafir ekki fengið fullan skammt. Ef þetta gerist eða ef einhverjar aðrar áhyggjur vakna skaltu hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing.

b) Fjarlægðu áfyllta lyfjapennann með því að lyfta honum beint upp. Eftir að búið er að fjarlægja nálina frá húðinni mun appelsínugula nálarhlífín læsast á sinn stað og hylja nálina.

c) Það kann að vera að þú sjáir dálítið af blóði eða vökva þar sem þú sprautaðir þig. Þetta er eðlilegt.

Ef þörf krefur, skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á svæðið og setja plástur á það.

Ekki nota áfyllta lyfjapennann aftur.



Förgun Dawnzera

Skref 8 Fargaðu áfyllta lyfjapennanum

a) Setja skal notaða áfyllta lyfjapennann í nálarbox strax eftir notkun.

Ekki farga áfyllta lyfjapennanum með heimilissorpi.

Ekki endurvinna nálarboxið hluti.

Ekki endurnota áfyllta lyfjapennann eða glæru hettuna.



Ef þú ert ekki með nálarbox geturðu notað heimilisílát sem:

- er úr þykku plasti,
- hægt er að loka með þétu, stunguþolnu loki, án þess að oddhvassar hlutir komist út,
- er upprétt og stöðugt við notkun,
- þolir leka og
- er rétt merkt til að vara við hættulegum úrgangi í ílátinu.

Þegar nálarboxið er næstum fullt muntu þurfa að fylgja gildandi leiðbeiningum um rétta förgun nálarboxa.

Það kunna að gilda lög á staðnum um hvernig beri að farga notuðum áfylltum lyfjapennum.

Ekki henda notuðum nálarboxum með heimilissorpi nema það sé heimilt samkvæmt gildandi reglum. **Ekki** endurvinna nálarbox.