

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dawnzera 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 80 mg di donidalorsen (come sodio donidalorsen) in 0,8 ml di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a gialla con un pH di circa 7,4 e osmolalità di circa 290 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dawnzera è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (AEE) in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nella gestione dei pazienti affetti da AEE.

Posologia

La dose iniziale raccomandata in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni è di 80 mg di donidalorsen mediante iniezione sottocutanea una volta al mese.

Un intervallo di dosaggio di 80 mg una volta ogni 2 mesi può essere considerato se il paziente è ben controllato (ad es., senza attacchi) per almeno 3 mesi durante il trattamento con Dawnzera.

Sulla base dei dati clinici, è stata osservata una riduzione graduale del tasso di attacchi già alla Settimana 1 dopo la dose iniziale di donidalorsen con un effetto massimo previsto dopo 1 mese.

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in pazienti affetti da AEE con C1-INH normale (nC1-INH) che hanno mostrato una riduzione insufficiente degli attacchi dopo 4 mesi di trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Dawnzera non è destinato al trattamento degli attacchi acuti di AEE (vedere paragrafo 4.4).

Dose saltata

Se una dose viene saltata, il paziente o chi se ne prende cura deve ricevere l'istruzione di somministrare la dose il prima possibile. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa alla frequenza prescritta (una volta al mese o una volta ogni 2 mesi) dalla data della dose somministrata più recentemente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di donidalorsen per i pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

Dawnzera non è stato studiato in pazienti con compromissione moderata o grave. Donidalorsen deve essere usato in questi pazienti solo se il beneficio clinico previsto supera il rischio.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di donidalorsen per i pazienti con compromissione renale lieve.

Dawnzera non è stato studiato in pazienti con insufficienza moderata o grave o malattia renale allo stadio terminale. Donidalorsen deve essere usato in questi pazienti solo se il beneficio clinico previsto supera il rischio.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di donidalorsen nei bambini di età <12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Passaggio da altre terapie profilattiche per AEE

I seguenti programmi di trattamento (Tabella 1) sono raccomandati per i pazienti che stanno modificando la terapia profilattica per l'AEE passando da berotralstat, un inibitore della C1 esterasi, o lanadelumab a Dawnzera (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1: Programma di trattamento per i pazienti che passano da un'altra terapia profilattica a Dawnzera.

Altra terapia profilattica	Programma di trattamento raccomandato quando si passa a Dawnzera
Berotralstat	Continuare ad assumere la dose attuale di berotralstat per 14 giorni dopo aver iniziato il trattamento con Dawnzera.
Inibitore della C1 esterasi	Continuare ad assumere la dose attuale di inibitore della C1 esterasi per 14 giorni dopo aver iniziato il trattamento con Dawnzera.
Lanadelumab	Somministrare l'ultima dose di lanadelumab 14 giorni prima di iniziare il trattamento con Dawnzera.

Modo di somministrazione

Dawnzera è destinato solo all'uso sottocutaneo.

Dawnzera deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea nell'addome, nella parte superiore della coscia o, solo se somministrato da chi si prende cura del paziente, nella parte posteriore del braccio. Si raccomanda la rotazione della sede di iniezione.

Dawnzera non deve essere iniettato in aree in cui la pelle è dolente, contusa, arrossata, indurita, infetta o di colore alterato.

Dopo aver ricevuto una formazione adeguata sulla corretta tecnica di iniezione sottocutanea, un paziente o chi se ne prende cura può iniettare Dawnzera se il medico lo ritiene appropriato. Istruzioni complete per la somministrazione usando la penna preriempita sono fornite nel foglio illustrativo e nelle istruzioni per l'uso.

Per ulteriori istruzioni sulla preparazione e precauzioni particolari per la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità inclusa l'anafilassi

Sono state osservate reazioni da ipersensibilità, inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.8). In caso di grave reazione da ipersensibilità, la somministrazione di donidalorsen deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviato un trattamento appropriato.

I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi delle reazioni da ipersensibilità e istruiti a rivolgersi tempestivamente a un medico e a interrompere l'uso di donidalorsen in caso di reazioni da ipersensibilità serie.

Generali

Dawnzera non è destinato al trattamento degli attacchi acuti di AEE. In caso di attacco di AEE improvviso, deve essere avviato il trattamento personalizzato con un medicinale di salvataggio approvato.

I dati disponibili sull'uso di donidalorsen nei pazienti affetti da AEE nC1-INH sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Non si prevede che i pazienti con AEE nC1-INH che presentano mutazioni non associate alla via del sistema callicreina-chinina (*kallikrein-kinin system*, KKS) rispondano a Dawnzera.

Si raccomanda di eseguire test genetici, se disponibili, secondo le attuali linee guida sull'AEE e di interrompere il trattamento se non si osserva una risposta clinica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici di interazione farmaco-farmaco con donidalorsen. Gli studi *in vitro* dimostrano che donidalorsen non è un substrato o un inibitore dei trasportatori, non interagisce con principi attivi altamente legati alle proteine plasmatiche e non è un substrato o un inibitore/induttore degli enzimi del citocromo P450 (CYP). Non si prevede che donidalorsen causi o sia influenzato da interazioni farmaco-farmaco mediate da trasportatori di farmaci, legame con le proteine plasmatiche o enzimi CYP.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di donidalorsen in donne in gravidanza non esistono o sono limitati (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di donidalorsen durante la gravidanza.

Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di donidalorsen/metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con donidalorsen tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati clinici disponibili sull'effetto di questo medicinale sulla fertilità umana. Donidalorsen non ha avuto alcun effetto sulla fertilità e sulla tossicità dello sviluppo embrionale precoce in modelli murini (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dawnzera non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR) osservate più frequentemente nei pazienti trattati con 80 mg di donidalorsen ogni 4 settimane sono state le reazioni in sede di iniezione (24,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a donidalorsen osservate durante gli studi clinici sono riportate nella tabella di seguito.

Tutte le ADR sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza; molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2: Reazioni avverse da farmaci con donidalorsen

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa da farmaci	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (inclusa l'anafilassi)	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione ^a	Molto comune
Esami diagnostici	Enzimi epatici aumentati ^b	Molto comune

^a Le reazioni in sede di iniezione includono anche: eritema, alterazione del colore, dolore, prurito, indurimento, ematoma, lividi, esfoliazione, ipersensibilità e gonfiore.

^b Principalmente lieve e prevalentemente dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità inclusa l'anafilassi

Durante gli studi clinici, è stata segnalata una reazione severa da ipersensibilità di anafilassi in un paziente. I sintomi includevano eruzione cutanea generalizzata, dispnea, dolore toracico e gonfiore periorale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Reazioni in sede di iniezione

Durante gli studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo, sono state osservate reazioni in sede di iniezione. Tutte le reazioni in sede di iniezione sono state non gravi, di severità da lieve a moderata e generalmente si sono risolte nel tempo. In alcuni pazienti, le reazioni in sede di iniezione, come eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione e alterazione del colore in sede di iniezione, sono durate per 2 o più giorni. In un paziente che ha ricevuto, in accordo al protocollo, dosi superiori alla dose indicata l'alterazione del colore in sede di iniezione ha portato all'interruzione permanente del trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di donidalorsen è stata valutata in uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo, condotto in un sottogruppo di 7 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Il profilo di sicurezza in questi pazienti adolescenti era simile al profilo osservato nei pazienti adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni per identificare i potenziali segni e sintomi di sovradosaggio. In caso di sintomi, si raccomanda un trattamento sintomatico. Non è disponibile alcun antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti ematologici, farmaci usati nell'angioedema ereditario, codice ATC: B06AC09.

Meccanismo d'azione

Donidalorsen è un oligonucleotide antisense (*antisense oligonucleotide*, ASO) 2'-O-metossietil-modificato coniugato a una frazione triantennaria di N-acetilgalattosamina (GalNAc₃) che causa la degradazione mediata dalla ribonucleasi H1 (RNasi H1) dell'mRNA della precallicreina (*prekallikrein*, PKK) attraverso il legame selettivo all'mRNA della PKK, che risulta in una ridotta produzione della proteina PKK. La PKK è un proenzima per la callicreina plasmatica, che determina il rilascio di bradichinina, un potente vasodilatatore che causa infiammazione e gonfiore nell'AEE.

Effetti farmacodinamici

Nello Studio 1, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane condotto in pazienti adulti e pediatrici (≥ 12 anni) affetti da AEE 1 o AEE 2 (vedere Efficacia clinica e sicurezza di seguito), è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di PKK. La variazione percentuale media rispetto al basale alla Settimana 24 nelle concentrazioni plasmatiche di valle di PKK ha indicato riduzioni del 73% e del 47% dopo il trattamento con donidalorsen 80 mg ogni 4 settimane e ogni 8 settimane, rispettivamente, in confronto al 2% nel gruppo placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Dawnzera per la prevenzione degli attacchi di angioedema nei pazienti è stata studiata nello *Studio 1*.

Studio 1 – “OASIS-HAE”

Lo *Studio 1* ha incluso 90 (48 donne e 42 uomini) pazienti adulti e pediatrici (≥ 12 anni) con almeno 2 attacchi confermati dallo sperimentatore durante il periodo di run-in di 8 settimane, che hanno ricevuto almeno 1 dose di medicinale sperimentale (*investigational medicinal product*, IMP). I pazienti pediatrici erano 7 adolescenti di età pari o superiore a 12 anni; inoltre, lo studio ha incluso 2 pazienti anziani (≥ 65 anni). Tre (3) pazienti avevano un peso corporeo < 50 kg al basale, di cui 2 erano adolescenti (vedere anche paragrafo 5.2). I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a 1 dei 2 gruppi per ricevere il trattamento dello studio una volta ogni 4 settimane (gruppo q4s) o una volta ogni 8 settimane (gruppo q8s). All'interno di ciascun gruppo, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:1 a ricevere Dawnzera 80 mg o un volume corrispondente di placebo. I 2 gruppi trattati con placebo sono stati combinati per l'analisi. I pazienti dovevano interrompere l'assunzione di altri medicinali profilattici per l'AEE prima di accedere allo studio; tuttavia, a tutti i pazienti era consentito l'uso di medicinali di salvataggio per il trattamento di eventuali attacchi improvvisi di AEE.

Complessivamente, il 93% dei pazienti presentava AEE 1 e il 7% AEE 2. Un'anamnesi di attacchi di angioedema laringeo è stata riportata nel 52% dei pazienti e il 18% dei pazienti era in terapia profilattica prima dell'arruolamento. Il tasso medio di attacchi di AEE durante il periodo di run-in prospettico (tasso di attacchi al basale) era di 3,33 (DS 2,086) attacchi/4 settimane e un tasso di attacchi > 2 attacchi/4 settimane è stato osservato nel 69% dei pazienti in totale.

Donidalorsen somministrato ogni 4 o 8 settimane ha prodotto riduzioni statisticamente significative nel tasso di attacchi di AEE (numero di attacchi di AEE confermati dallo sperimentatore per 4 settimane) rispetto al placebo. È stata osservata una risposta sostenuta a donidalorsen con riduzioni medie rispetto al basale nel tasso di attacchi di AEE per tutto il periodo di trattamento nei gruppi di trattamento con Dawnzera.

Tabella 3: Risultati degli endpoint di efficacia primari e secondari (serie di analisi completa)

Statistiche degli endpoint	Placebo (N=22)	Dawnzera 80 mg q4s (N=45)	Dawnzera 80 mg q8s (N=23)
Tasso di attacchi di AEE ogni 4 settimane dal basale alla Settimana 24*			
Tasso di attacchi media LS (IC al 95%)	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% di riduzione (IC al 95%) rispetto al placebo		-81 (-89, -65)	-55 (-74, -22)
Valore p del Chi quadrato di Wald		<0,001 [‡]	0,004 [‡]
Tasso di attacchi di AEE ogni 4 settimane dalla Settimana 4 alla Settimana 24			
Tasso di attacchi media LS (IC al 95%) a partire dalla seconda dose (Settimana 4)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% di riduzione (IC al 95%) rispetto al placebo a partire dalla seconda dose (Settimana 4)		-87 (-94, -72)	-60 (-79, -25)
Valore p del Chi quadrato di Wald		<0,001 [‡]	0,004 [‡]
Tasso di attacchi di AEE moderati o gravi[†] ogni 4 settimane dalla Settimana 4 alla Settimana 24			
Tasso di attacchi moderati o gravi media LS (IC al 95%) a partire dalla seconda dose (Settimana 4)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% di riduzione (IC al 95%) rispetto al placebo a partire dalla seconda dose (Settimana 4)		-89 (-97, -66)	-41 (-72, 26)
Valore p del Chi quadrato di Wald		<0,001 [‡]	NS
Attacchi di AEE ogni 4 settimane che necessitano di una terapia acuta dalla Settimana 4 alla Settimana 24			
Attacchi di AEE che necessitano di una terapia acuta media LS (IC al 95%) a partire dalla seconda dose (Settimana 4)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% di riduzione (IC al 95%) rispetto al placebo a partire dalla seconda dose (Settimana 4)		-92 (-97, -77)	-67 (-85, -29)
Valore p del Chi quadrato di Wald		<0,001 [‡]	0,004 [‡]

IC = intervallo di confidenza; AEE = angioedema ereditario; LS = minimi quadrati; N = numero di pazienti nel gruppo di trattamento specifico; NS = non statisticamente significativo; q4s = ogni 4 settimane; q8s = ogni 8 settimane.

* Endpoint primario di efficacia = confronto del numero normalizzato per tempo degli attacchi di AEE confermati dallo sperimentatore per 4 settimane dal basale alla Settimana 24 tra il gruppo Dawnzera 80 mg q4s e il gruppo placebo.

† Moderato: limitazione da lieve a moderata dell'attività, una certa assistenza necessaria; grave: marcata limitazione dell'attività, necessaria assistenza.

‡ Statisticamente significativo.

Per 4 pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) nel gruppo q4s, è stata osservata una riduzione del 97,1% (IC al 95%: -106,26%; -88,01%) rispetto al basale (periodo di *run-in*) nel tasso di attacchi di AEE normalizzato per tempo (per 4 settimane) dalla Settimana 0 alla Settimana 24.

Altri endpoint secondari predefiniti dello studio clinico includevano la percentuale di rispondenti all'IMP e la percentuale di pazienti che presentavano un'attività di angioedema ben controllata. La percentuale di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ e 100% (senza attacchi) rispetto al basale nel tasso di attacchi di AEE dalla Settimana 4 alla Settimana 24 nel gruppo di trattamento con Dawnzera era del 93%, 82%, 62% e 53% nel gruppo con 80 mg q4s e dell'83%, 65%, 48% e 35% nel gruppo con 80 mg q8s, rispettivamente, in confronto al 27%, 18%, 9% e 9%, rispettivamente, nel gruppo con placebo.

Il numero di pazienti con malattia ben controllata alla Settimana 24 nel gruppo di trattamento con Dawnzera in base al punteggio del test di controllo dell'angioedema (*Angioedema Control Test*, AECT) ≥ 10 alla Settimana 24 era pari a 41 (91%) nel gruppo con 80 mg q4s e 17 (74%) nel gruppo con 80 mg q8s, rispetto a 9 (41%) nel gruppo con placebo.

Qualità della vita correlata alla salute

È stato osservato un miglioramento per i gruppi di trattamento con Dawnzera rispetto al placebo nel punteggio totale del Questionario per misurare la qualità della vita con angioedema (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL). Una riduzione di 6 punti è considerata un miglioramento clinicamente significativo. Per il punteggio totale AE-QoL alla Settimana 24, la variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale nel gruppo di trattamento con Dawnzera era di -24,8 e -19,9 per il gruppo con 80 mg q4s ($p < 0,001$) e 80 mg q8s, rispettivamente, in confronto al -6,2 nel gruppo con placebo.

Studio 2 – “OASISplus”

Un totale di 147 pazienti adulti e pediatrici (≥ 12 anni) con AEE 1 o AEE 2 ha ricevuto almeno 1 dose di Dawnzera in uno studio clinico di estensione in aperto (Studio 2) per un massimo di 3 anni. Di questi, 83 pazienti erano stati precedentemente trattati con Dawnzera o placebo nello Studio 1 e sono stati inclusi nel gruppo di *rollover*. I pazienti non *rollover* ($n=64$) dovevano continuare ad assumere il precedente trattamento profilattico per l'AEE (berotralstat, inibitori della C1 esterasi o lanadelumab) durante il periodo di *run-in* secondo i rispettivi programmi di trattamento raccomandati in base all'emivita dei singoli medicinali (vedere paragrafo 4.2).

Gruppo di rollover dell'estensione in aperto (pazienti rollover dello Studio 1, $n=83$)

Dopo 52 settimane di trattamento con Dawnzera, i pazienti hanno mostrato una riduzione media sostenuta del 93% nel tasso di attacchi di angioedema ereditario (AEE) rispetto al basale (0,22 rispetto a 3,42 attacchi/4 settimane), con una malattia ben controllata come da Test di controllo dell'angioedema (*Angioedema Control Test*, AECT) con un punteggio passato dal 20,3% al 91,3% nel gruppo ogni 4 settimane (q4s) e dal 41,7% al 100,0% nel gruppo ogni 8 settimane (q8s), insieme a miglioramenti nei punteggi del Questionario per la misurazione della qualità della vita nell'angioedema (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL) alla Settimana 24.

Gruppo di non rollover (pazienti precedentemente trattati con altre terapie profilattiche a lungo termine per l'AEE, $n=64$)

Durante il passaggio da lanadelumab, berotralstat o dall'inibitore della C1-esterasi a Dawnzera, non è stato osservato alcun aumento del tasso di attacchi di AEE, con tassi medi ridotti del 66,1% (intervallo di confidenza [IC] al 95% pari a -79,69; -52,55) alla Settimana 52, con un miglioramento complessivo del controllo della malattia come da AECT passato dal 66,7% al 93,0% entro la Settimana 16 e punteggi dell'AE-QoL indicanti riduzioni significative in tutti i gruppi.

Studio 3- studio clinico di fase 2 che include pazienti con AEE-nC1-INH

Lo studio 3, di fase 2, aveva un braccio in aperto per i pazienti con AEE-nC1-INH. Includeva 3 pazienti adulti che hanno ricevuto donidalorsen 80 mg ogni 4 settimane per un massimo di 16 settimane. Nessuno di tali pazienti presentava una mutazione accertata nei geni del fattore XII, del plasminogeno o dell'angiopoietina-1 e solo uno presentava un'anamnesi familiare positiva.

Nei 3 pazienti con AEE-nC1-INH, è stata osservata una riduzione complessiva del 76% del tasso di attacchi di AEE durante il periodo di trattamento. La riduzione del tasso medio di attacchi di AEE è stata da 4,23 attacchi/4 settimane durante il periodo di *run-in* a 1,52 attacchi/4 settimane dal basale alla Settimana 16. Un paziente è stato libero da attacchi dalla Settimana 1 fino alla fine del trattamento. Nello stesso tempo, la qualità della vita è migliorata.

Una riduzione del tasso mensile di attacchi di angioedema confermato dallo sperimentatore è stata osservata in tutti e tre i pazienti affetti da AEE con livelli antigenici e funzionali normali di C1-inibitore dopo la somministrazione mensile di 80 mg di donidalorsen.

Immunogenicità

Sono stati comunemente rilevati anticorpi anti-farmaco (*Anti-drug antibodies*, ADA). Gli ADA non hanno influito sulle concentrazioni plasmatiche massime, ma hanno aumentato le concentrazioni plasmatiche di valle. Non è stata osservata alcuna evidenza di impatto degli ADA sulla farmacodinamica, sull'efficacia o sulla sicurezza; tuttavia, i dati disponibili sono limitati per trarre conclusioni definitive.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Dawnzera in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'angioedema ereditario per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario. Vedere paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di donidalorsen sono state valutate in seguito alla somministrazione sottocutanea di dosi multiple ogni 4 settimane in soggetti sani e ogni 4 settimane oppure ogni 8 settimane in pazienti con AEE.

L'esposizione a donidalorsen (area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo [*area under the plasma concentration time curve*, AUC]) è aumentata in modo dose-dipendente dopo dosi sottocutanee comprese tra 20 e 80 mg in volontari sani, ma è risultata superiore alla dose proporzionale nell'intero intervallo di dose.

Le stime di popolazione (media geometrica) della concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario ($C_{max,ss}$), della concentrazione plasmatica di valle ($C_{trough,ss}$) e dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo nell'intervallo di dose ($AUC_{\tau,ss}$) sono presentate nella Tabella 4. Non è stato osservato alcun accumulo di donidalorsen di C_{max} e AUC nel plasma dopo dosi ripetute ogni 4 settimane.

Tabella 4: Sintesi dei parametri farmacocinetici simulati tramite analisi di farmacocinetica di popolazione dopo la somministrazione di donidalorsen 80 mg q4s o 80 mg q8s in pazienti con AEE allo stato stazionario

Parametri farmacocinetici (media geometrica)	Donidalorsen	
	80 mg ogni 4 settimane	80 mg ogni 8 settimane
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255

Parametri farmacocinetici (media geometrica)	Donidalorsen	
	80 mg ogni 4 settimane	80 mg ogni 8 settimane
AUC _{τ,ss} (ng·h/ml)	5 240	5 210

AUC_{τ,ss} = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo per l'intervallo di somministrazione allo stato stazionario; C_{max,ss} = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario; C_{trough,ss} = concentrazione plasmatica di valle (minima) allo stato stazionario; q4s = ogni 4 settimane; q8s = ogni 8 settimane.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea, donidalorsen viene assorbito con un tempo per la concentrazione plasmatica massima di circa 2,5 ore post-dose, in base a stime di popolazione.

Distribuzione

Si prevede che donidalorsen si distribuisca principalmente alla corteccia epatica e renale dopo la somministrazione sottocutanea. La stima di popolazione del volume di distribuzione apparente per il compartimento centrale (V_c/F) e periferico (V_p/F) era rispettivamente di 69,8 l e 1 840 l. Donidalorsen è altamente legato alle proteine plasmatiche umane (>98% legate) *in vitro*.

Biotrasformazione

Donidalorsen viene metabolizzato da endo- ed esonucleasi in corti frammenti di oligonucleotidi di dimensioni variabili nel fegato.

Eliminazione

La stima di popolazione dell'emivita di eliminazione terminale di donidalorsen in un paziente tipico con AEE è di circa 1 mese.

La frazione media di ASO immodificato eliminato nelle urine era inferiore all'1% della dose somministrata nei soggetti sani entro 24 ore. I metaboliti correlati ai linker vengono rilasciati in quantità minima nella circolazione e successivamente escreti rapidamente nelle urine o nelle feci.

Popolazioni speciali

Le analisi di farmacocinetica e di farmacodinamica di popolazione non hanno mostrato differenze clinicamente significative nella farmacocinetica o farmacodinamica di donidalorsen in base all'età (12-74 anni), al sesso, alla compromissione renale lieve (eGFR da ≥60 a <90 ml/min/1,73 m²) o alla compromissione epatica lieve (bilirubina totale ≤1 × ULN e AST >1 × ULN o bilirubina totale da >1 a 1,5 ULN e qualsiasi ULN). In merito al peso corporeo, i valori predetti dell'area sotto la curva (AUC) di donidalorsen per l'intervallo di peso corporeo di 30-40 kg erano >17 500 ng·h/ml, >10 000 ng·h/ml per l'intervallo di peso 40-50 kg e circa 10 000 ng·h/ml per l'intervallo di peso 50-60 kg. I valori corrispondenti per i pazienti con peso corporeo >60 kg erano <7 500 ng·h/ml. Donidalorsen non è stato studiato in pazienti con compromissione renale moderata o severa, malattia renale allo stadio terminale o compromissione epatica moderata o severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Carcinogenicità

In uno studio di 6 mesi sulla carcinogenicità in topi transgenici (Tg.rasH2), la somministrazione sottocutanea di donidalorsen (5, 10, 20 o 60 mg/kg) o di un surrogato specifico per i roditori (10 mg/kg) una volta ogni 2 settimane non ha determinato un aumento dei tumori maligni, indicando una mancanza di rischio cancerogeno umano.

Genotossicità

Donidalorsen è risultato negativo per la genotossicità nei test *in vitro* (mutazione batterica inversa, aberrazione cromosomica nelle cellule polmonari di criceto cinese) e *in vivo* (micronucleo del midollo osseo murino).

Gravidanza, allattamento e fertilità

La somministrazione sottocutanea ai topi di donidalorsen (0, 5, 10 o 20 mg/kg/settimana) o di un inibitore attivo della PKK per i roditori (5 mg/kg/settimana) a giorni alterni durante la gravidanza e una volta alla settimana durante l'allattamento non ha prodotto effetti avversi sullo sviluppo pre- e postnatale.

Nello studio di sviluppo pre- e post-natale sui topi, le concentrazioni di donidalorsen nel latte dei topi che allattavano aumentavano in modo dose-dipendente a dosi ≥ 10 mg/kg/settimana, ma queste concentrazioni di donidalorsen nel latte erano >3.000 volte inferiori rispetto alle concentrazioni tissutali osservate. Anche se donidalorsen è stato rilevato nel latte materno di topo, non si prevedeva l'esposizione sistemica nei cuccioli a causa della mancanza di assorbimento orale di donidalorsen.

Negli studi sugli animali, la somministrazione di donidalorsen o di un surrogato specifico per i roditori farmacologicamente attivo in uno studio combinato sulla fertilità e la tossicità nello sviluppo embrio-fetale nei topi non ha prodotto effetti sulla fertilità maschile e femminile o sullo sviluppo embrio-fetale.

La somministrazione sottocutanea di donidalorsen (0, 1, 4 o 10 mg/kg/settimana) o di un inibitore attivo di precallieina (PKK) per i roditori (4 mg/kg/settimana) a topi di sesso maschile e femminile una volta alla settimana, prima e durante l'accoppiamento, e continuando a giorni alterni nelle femmine per tutto il periodo dell'organogenesi, non ha determinato effetti avversi sulla fertilità, sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato (E 339)
Fosfato disodico anidro (E 339)
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (E 507) (per la regolazione del pH)
Sodio idrossido (E 524) (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dawnzera può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo di massimo 6 settimane, ma non oltre la data di scadenza.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,8 ml di soluzione sterile in una siringa di vetro monouso di tipo I con ago in acciaio inossidabile, cappuccio rigido per ago e tappo dello stantuffo in elastomero clorobutilico siliconato. Il contenitore primario pieno e una penna sono assemblati in una penna preriempita, che viene etichettata e confezionata in una scatola opaca con un divisorio per fissare la penna preriempita e proteggerla dalla luce. Confezione da una penna preriempita.
Confezione da tre penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima di iniziare, i pazienti e/o chi se ne prende cura devono essere formati sulla corretta preparazione e somministrazione di Dawnzera (vedere le Istruzioni per l'uso).

- La penna preriempita monodose deve essere rimossa dal frigorifero 30 minuti prima dell'iniezione per raggiungere la temperatura ambiente. Non devono essere usati altri metodi di riscaldamento.
- La penna preriempita deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. La soluzione deve apparire limpida e da incolore a gialla. La soluzione non deve essere iniettata se appare congelata. La penna preriempita non deve essere usata se, prima della somministrazione, si osservano torbidità, presenza di particelle o alterazioni di colore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UE/1/25/2001/001
UE/1/25/2001/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Dawnzera 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
donidalorsen

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 80 mg di donidalorsen (come sodio donidalorsen) in 0,8 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio diidrogeno fosfato (E 339), fosfato disodico anidro (E 339), sodio cloruro , acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (E 507), sodio idrossido (E 524). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita

3 penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

Uso sottocutaneo.

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo di massimo 6 settimane.

Data di smaltimento: _____

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/2001/001 (confezione con una penna)
EU/1/25/2001/002 (confezione con tre penne)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Dawnzera

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Dawnzera 80 mg iniezione
donidalorsen
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Dawnzera 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita donidalorsen

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Dawnzera e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Dawnzera
3. Come usare Dawnzera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dawnzera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Dawnzera e a cosa serve

Dawnzera è un tipo di medicinale chiamato inibitore oligonucleotidico antisense che contiene il principio attivo donidalorsen. Viene usato in pazienti di età pari o superiore a 12 anni con angioedema ereditario (AEE) per prevenire gli attacchi di angioedema.

L'AEE è una patologia ereditaria in cui il sangue non possiede una quantità sufficiente di una proteina chiamata "inibitore di C1" o in cui l'inibitore di C1 non funziona correttamente. Ciò porta a una quantità eccessiva di "callicreina plasmatica", che a sua volta produce livelli più elevati di una sostanza chiamata bradichinina nel flusso sanguigno. Alti livelli di bradichinina provocano l'allargamento dei vasi sanguigni e la fuoriuscita di liquido nel tessuto circostante, con i conseguenti attacchi di gonfiore osservati nell'AEE. I sintomi possono includere dolori allo stomaco e gonfiore di mani e piedi, viso, palpebre, labbra o lingua, laringe, che può rendere difficile la respirazione, genitali stomaco e intestino

Il principio attivo di Dawnzera, donidalorsen, blocca l'attività della callicreina plasmatica, che contribuisce a ridurre la quantità di bradichinina nel flusso sanguigno e previene i sintomi dell'AEE.

2. Cosa deve sapere prima di usare Dawnzera

Non usi Dawnzera

Se è allergico a donidalorsen o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Dawnzera.

Dawnzera può causare reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4). Se manifesta una reazione allergica grave a Dawnzera, richiama **immediatamente** assistenza medica di emergenza. I sintomi possono includere:

- eruzione cutanea
- difficoltà respiratorie
- costrizione toracica
- respiro sibilante
- gonfiore intorno alla bocca
- battito cardiaco accelerato

Dawnzera non è destinato all'uso durante un attacco acuto di AEE. Se manifesta un attacco improvviso di AEE, deve usare il suo farmaco di soccorso abituale per trattarlo.

Bambini e adolescenti

Dawnzera non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore a 12 anni perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Dawnzera

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Dawnzera non è noto per avere effetti su altri medicinali o per essere influenzato da altri medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Le informazioni sulla sicurezza di Dawnzera durante la gravidanza e l'allattamento sono limitate. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di donidalorsen durante la gravidanza.

Questo medicinale può passare nel latte materno e non è noto se possa avere effetti sul bambino. Il medico discuterà con Lei se interrompere il trattamento con questo medicinale durante l'allattamento al seno o interrompere l'allattamento al seno.

Il medico discuterà con lei i rischi e i benefici dell'uso di questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Dawnzera contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per penna preriempita, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Dawnzera

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dawnzera è una soluzione fornita in una penna preriempita monouso per iniezione.

Quanto Dawnzera usare

La dose raccomandata è una penna preriempita una volta al mese. Se non ha avuto un attacco per un lungo periodo di tempo, il medico potrebbe cambiare la dose in una penna ogni 2 mesi.

Come iniettare Dawnzera

Il suo trattamento sarà avviato e gestito sotto la supervisione di un medico esperto nella cura di pazienti affetti da AEE. Lei o chi si prende cura di lei potete iniettare questo medicinale dopo aver ricevuto un'adeguata formazione. Un medico, farmacista o infermiere deve mostrarle come preparare e iniettare Dawnzera correttamente prima di usarlo per la prima volta. Non esegua l'iniezione da solo né la faccia eseguire da qualcun altro fino a quando non avrà ricevuto istruzioni su come iniettare il medicinale.

Se si inietta da solo Dawnzera o se chi si prende cura di lei lo inietta, Lei o chi si prende cura di lei dovete leggere attentamente e seguire le istruzioni dettagliate nelle “Istruzioni per l'uso”.

- Dawnzera deve essere iniettato sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
- **Non** iniettare
 - entro 5 cm dall'ombelico.
 - in pelle dolente, contusa, arrossata, indurita, infetta o di colore alterato.
 - in cicatrici o pelle danneggiata.
- Inserire l'ago nel tessuto adiposo della pancia (addome), nella parte anteriore della coscia o nella parte posteriore del braccio.
- Le iniezioni nella parte posteriore del braccio devono essere somministrate solo da chi si prende cura di lei .
- Inietti il medicinale in un luogo diverso ogni volta.
- Usare ogni penna preriempita di Dawnzera una sola volta.

Se usa più Dawnzera di quanto deve

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se usa una quantità eccessiva di Dawnzera.

Se dimentica di usare Dawnzera

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Prenda la dose saltata non appena se ne ricorda. Successivamente, riprenda la somministrazione alla frequenza prescritta (una volta al mese o una volta ogni 2 mesi) dalla data della dose somministrata più di recente.

Se interrompe il trattamento con Dawnzera

È importante che lei continui a iniettare Dawnzera come indicato dal medico, anche se si sente meglio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Questo medicinale può causare una reazione allergica grave (con una frequenza **comune**: può interessare fino a 1 persona su 10). Se manifesta una reazione allergica grave, **informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere**. I sintomi includono:

- eruzione cutanea
- difficoltà respiratorie
- costrizione toracica
- respiro sibilante
- gonfiore intorno alla bocca
- battito cardiaco accelerato

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Reazioni nel punto in cui viene somministrata l'iniezione. I sintomi possono includere arrossamento, cambiamento del colore della pelle, dolore, prurito, indurimento, ematoma (sanguinamento sotto la pelle nella sede di iniezione), lividi, desquamazione della pelle, reazione allergica o gonfiore.
- Esami del sangue che mostrano alterazioni epatiche.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Dawnzera

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La penna preriempita può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un singolo periodo di massimo 6 settimane, ma non oltre la data di scadenza.

Se conserva Dawnzera a temperatura ambiente, scriva la data di smaltimento sulla confezione originale. La data di smaltimento è di un massimo di 6 settimane dopo aver tolto il medicinale dal frigorifero e deve essere annotata nello spazio indicato sulla confezione originale per la conservazione a temperatura ambiente fino a 30 °C.

Non usi questo medicinale se nota quanto segue:

- cappuccio trasparente mancante o non attaccato.
- la data di scadenza ("Scad") o la data di smaltimento è stata superata.
- il medicinale appare congelato, torbido, di colore alterato o presenta particelle.
- la penna preriempita appare danneggiata.

Non getti alcun medicinale nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Dawnzera

- Il principio attivo è donidalorsen. Ogni penna preriempita contiene 80 mg di donidalorsen (come sodio donidalorsen) in 0,8 ml di soluzione.
- Gli altri componenti sono sodio diidrogeno fosfato (E 339), fosfato disodico anidro (E 339), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico (E 507) (per la regolazione del pH), sodio idrossido (E 524) (per la regolazione del pH) – vedere paragrafo 2 “Dawnzera contiene sodio”.

Descrizione dell’aspetto di Dawnzera e contenuto della confezione

Dawnzera è una soluzione iniettabile limpida, da incolore a gialla, in penna preriempita.

Dawnzera è disponibile come:

- una singola confezione contenente una penna preriempita in un imballaggio
- una singola confezione contenente tre penne preriempite in un imballaggio

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Σλλάδα

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

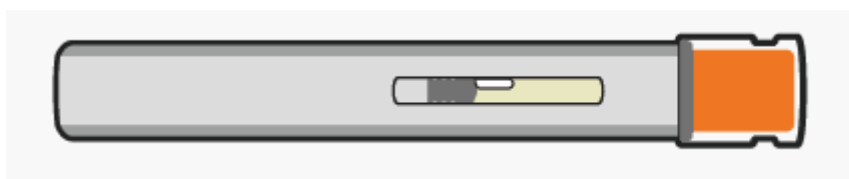
<----->

ISTRUZIONI PER L'USO

Dawnzera 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Le seguenti Istruzioni per l'uso contengono informazioni su come iniettare **Dawnzera** usando la penna preriempita.

Legga queste “Istruzioni per l'uso” prima di iniziare a usare la penna preriempita Dawnzera e ogni volta che riceve una ricarica. Potrebbero esserci nuove informazioni. Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con l'operatore sanitario in merito alla sua condizione medica o al suo trattamento. L'operatore sanitario deve mostrare a Lei o a chi si prende cura di lei come usare la penna preriempita **Dawnzera** nel modo corretto. Se lei o chi si prende cura di lei avete domande, consultate l'operatore sanitario.



Informazioni importanti:

- **Dawnzera** viene iniettato solo sotto la pelle (uso sottocutaneo).
- Ogni penna preriempita contiene 1 dose singola e può essere utilizzata solo 1 volta.
- **Non** rimuova il cappuccio trasparente fino a quando non è pronto per iniettare **Dawnzera** (vedere il punto 5).
- **Non** condividere la penna preriempita con nessuno.
- **Non** usare la penna preriempita se appare danneggiata.

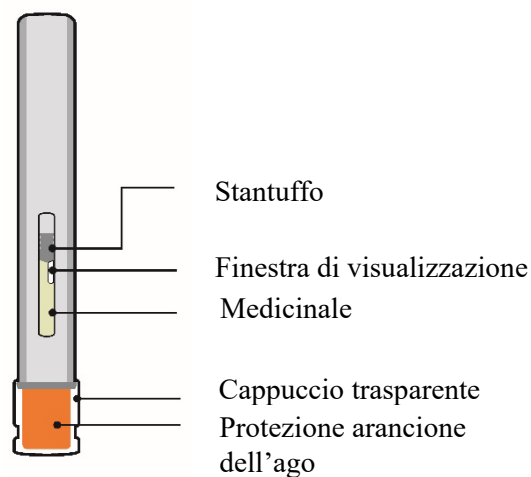
Informazioni sulla conservazione:

- Conservare la penna preriempita in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C nella confezione originale.
- Se necessario, la penna preriempita può essere conservata nella confezione originale a temperatura ambiente fino a 30 °C per un massimo di 6 settimane.
- Se conserva Dawnzera a temperatura ambiente, scriva la data di smaltimento sulla confezione originale. La data di smaltimento è di un massimo di 6 settimane dopo aver tolto il medicinale dal frigorifero e deve essere annotata nello spazio indicato sulla confezione originale per la conservazione a temperatura ambiente fino a 30 °C.
- Se non usa la penna preriempita a temperatura ambiente entro 6 settimane, la getti via.
- Conservare la penna preriempita nella confezione fino al momento dell'uso.
- **Non** conservi la penna preriempita senza il cappuccio trasparente.

Tenere Dawnzera fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Descrizione di Dawnzera

Penna preriempita monodose



Altri materiali (non inclusi)



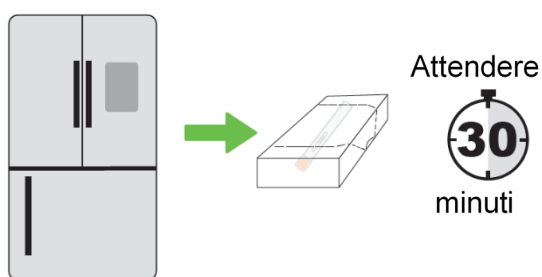
Preparazione all'iniezione di Dawnzera

Fase 1 Rimuovere dal frigorifero

a) Rimuovere la penna preriempita dal frigorifero.

b) Conservare la penna preriempita nella confezione originale e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente per 30 minuti prima dell'iniezione.

c) Quando una penna preriempita da una confezione con 3 penne viene rimossa dal frigorifero, **rimettere le penne preriempite rimanenti in frigorifero** fino a quando non saranno necessarie per un uso futuro.



Non tentare di accelerare il processo di riscaldamento utilizzando altre fonti di calore, come microonde o acqua calda.

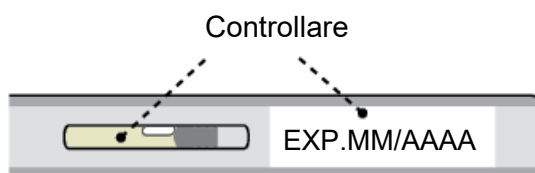
Fase 2 Ispezionare il medicinale

a) Controllare la data di scadenza (EXP) sulla penna e anche la data di smaltimento sulla confezione originale se il medicinale è stato conservato a temperatura ambiente fino a 30 °C.

b) Controllare il medicinale attraverso la finestra di visualizzazione. Il medicinale **Dawnzera** deve essere trasparente e da incolore a giallo. Non devono esserci particelle. È normale vedere bolle d'aria nella soluzione.

Non usare la penna preriempita se:

- Il cappuccio trasparente è mancante o non attaccato.
- La data di scadenza (EXP) o la data di eliminazione è superata.
- il medicinale appare congelato, torbido, di colore alterato o contiene particelle.
- la penna preriempita appare danneggiata.



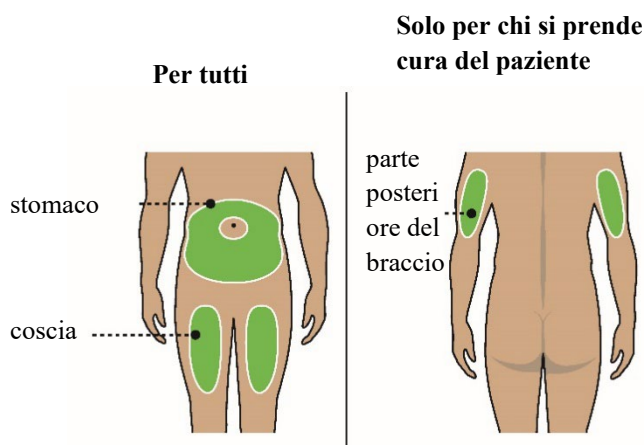
Fase 3 Scegliere il sito di iniezione

a) Scegliere un sito di iniezione sullo stomaco o sulla parte anteriore della coscia.

b) Solo chi si prende cura del paziente può scegliere la parte posteriore del braccio.

Non iniettare:

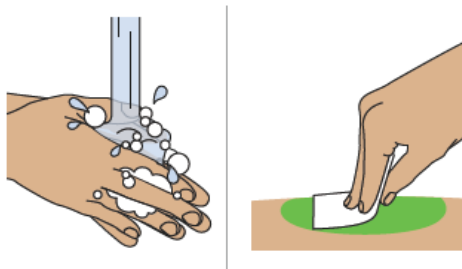
- entro 5 cm dall'ombelico.
- in pelle dolente, contusa, arrossata, indurita, infetta o di colore alterato.
- in cicatrici o pelle danneggiata.
- nel sito dell'iniezione precedente



Fase 4 Lavarsi le mani e pulire il sito di iniezione

a) Lavarsi le mani con acqua e sapone.

b) Pulire il sito di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool con un movimento circolare. Lasciare asciugare la pelle all'aria.



Non toccare la pelle pulita prima dell'iniezione.

Iniezione di Dawnzera

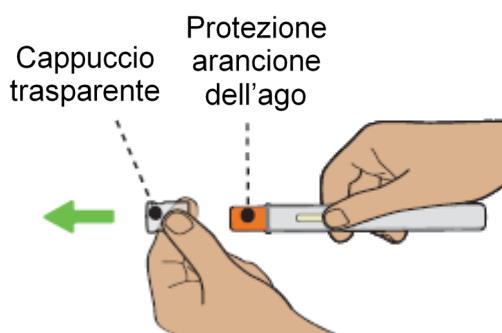
Fase 5 Rimuovere e gettare il cappuccio trasparente

- a) Tenere la penna preriempita al centro con il cappuccio trasparente rivolto dalla parte opposta rispetto a lei.
- b) Rimuovere il cappuccio trasparente estraendolo direttamente. **Non** torcerlo. L'ago si trova all'interno della protezione arancione dell'ago.
- c) Gettare il cappuccio trasparente nel contenitore per oggetti taglienti.

Non rimuovere il cappuccio trasparente fino a subito prima dell'iniezione.

Non rimettere il cappuccio sulla penna preriempita.

Non spingere la protezione arancione dell'ago contro la mano o il dito.

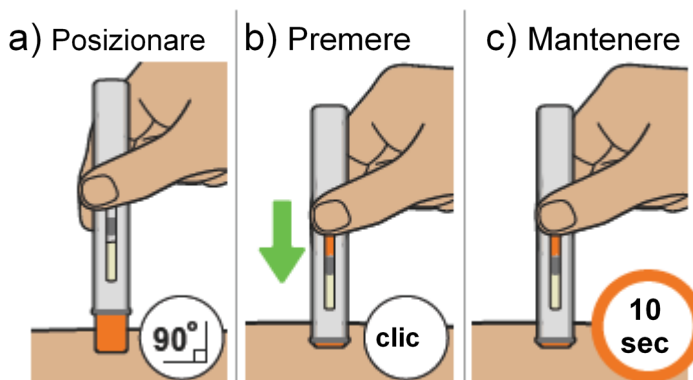


Fase 6 Iniziare l'iniezione

- a) Tenere la penna preriempita con una mano. Posizionare la protezione arancione dell'ago a un angolo di 90 gradi contro la pelle. Assicurarci di poter vedere la finestra di visualizzazione.
- b) Premere con decisione e tenere la penna preriempita dritta contro la pelle. Si sentirà un clic all'inizio dell'iniezione.

Potrebbe sentire un secondo clic. Questo è normale. La procedura non è terminata.

- c) Tenere la penna preriempita contro la pelle per 10 secondi per assicurarsi che



sia stata somministrata
l'intera dose.

Non muovere, ruotare o
modificare l'angolo della
penna preriempita durante
l'iniezione.

Fase 7 Terminare l'iniezione

a) Controllare che l'asta
arancione dello stantuffo si
sia spostata verso il basso per
riempire l'intera finestra di
visualizzazione. Se l'asta
arancione dello stantuffo non
riempie la finestra di
visualizzazione, potrebbe non
aver ricevuto la dose
completa.

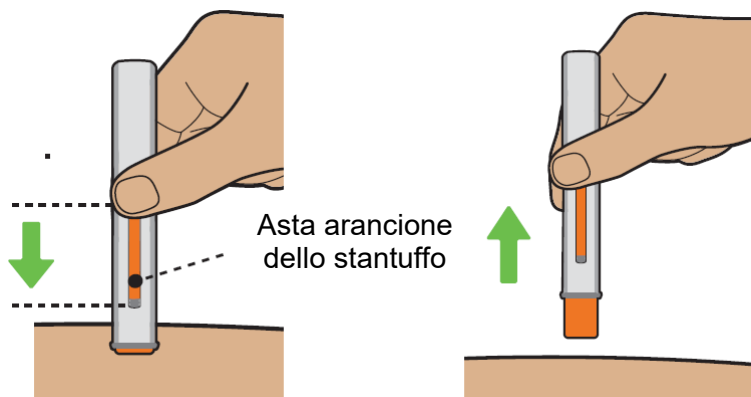
Se ciò accade o se ha altri
dubbi, contatti l'operatore
sanitario.

b) Rimuovere la penna
preriempita sollevandola.
Dopo la rimozione dalla pelle,
la protezione arancione
dell'ago si blocca e copre
l'ago.

c) Potrebbe esserci una
piccola quantità di sangue o
liquido nel punto in cui è stata
effettuata l'iniezione. Questo
è normale.

Se necessario, premere un
batuffolo di cotone o garza
sull'area e applicare una
piccola benda.

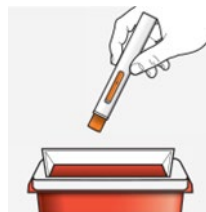
Non riutilizzare la penna
preriempita.



Smaltimento di Dawnzera

Fase 8 Gettare via la penna preriempita

a) Porre la penna preriempita usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti subito dopo l'uso.



Non gettare la penna preriempita nei rifiuti domestici.

Non riciclare il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato.

Non riutilizzare la penna preriempita o il cappuccio trasparente.

Se non dispone di un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti, può utilizzare un contenitore domestico che sia:

- realizzato in plastica resistente,
- chiudibile con un coperchio aderente e resistente alla perforazione, in modo che gli oggetti taglienti non possano fuoriuscire,
- in posizione verticale e stabile durante l'uso,
- resistente alle perdite e
- correttamente etichettato per avvisare della presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.

Quando il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti è quasi pieno, è necessario seguire le linee guida locali per lo smaltimento corretto del contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti. Potrebbero essere in vigore leggi locali in materia di smaltimento di penne preriempite usate.

Non gettare il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato nei rifiuti domestici, a meno che le linee guida locali non lo consentano. **Non** riciclare il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti usato.