

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dawnzera 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,8 ml tirpalo yra 80 mg donidalorseno (donidalorseno natrio druskos pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus bespalvis arba geltonas tirpalas, kurio pH yra maždaug 7,4, o osmoliškumas – maždaug 290 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Dawnzera skirtas 12 metų ir vyresniems suaugusiems bei paaugliams paveldimosios angioedemos (PAE) pasikartojančių priepuolių įprastinei prevencijai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradėtas prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties diagnozuojant ir gydant PAE sergančius pacientus.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė 12 metų ir vyresniems suaugusiems bei paaugliams yra 80 mg donidalorseno kartą per mėnesį injekcija po oda.

80 mg dozavimo intervalas gali būti parinktas kartą per 2 mėnesius, jeigu Dawnzera vartojančio paciento liga yra gerai kontroliuojama (pvz., be priepuolių) bent 3 mėnesius.

Remiantis klinikiniais duomenimis, laipsniškas priepuolių dažnio sumažėjimas pastebimas jau 1 savaitę po pradinės donidalorseno dozės, o maksimalus poveikis numatomas po 1 mėnesio.

Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą pacientams, sergantiems normalia C1-INH PAE (nC1-INH), kuriems po 4 mėnesių gydymo priepuolių sumažėjimas yra nepakankamas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dawnzera nėra skirtas ūminiams PAE priepuoliams gydyti (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė

Jeigu dozė praleidžiama, pacientui arba globėjui turi būti nurodyta kuo greičiau ją suleisti. Po to dozės vartojimą reikia atnaujinti nustatytu dozavimo dažnumu (kartą per mėnesį arba kartą per 2 mėnesius) nuo paskutinės suleistos dozės datos.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, donidalorseno dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Dawnzera poveikis vidutinių arba sunkių veiklos sutrikimų turintiems pacientams netirtas.

Donidalorseną šiems pacientams galima vartoti tik tuo atveju, jeigu numatoma klinikinė nauda yra didesnė už riziką.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, donidalorseno dozės koreguoti nereikia.

Dawnzera poveikis vidutinio sunkumo arba sunkiu sutrikimu ar galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams netirtas. Donidalorseną šiems pacientams galima vartoti tik tuo atveju, jeigu numatoma klinikinė nauda yra didesnė už riziką.

Vaikų populiacija

Donidalorseno saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų dar neištirtas. Duomenų nėra. Žr. 4.8 ir 5.1 skyrius.

Perėjimas nuo kitų PAE profilaktinių vaistinių preparatų

Toliau nurodyti gydymo planai (1 lentelė) rekomenduojami pacientams, kurie profilaktinį PAE gydymą C1 esterazės inhibitoriumi berotralstatu arba lanadelumabu keičia į Dawnzera (žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė. Gydymo planas pacientams, pereinantiems iš kitos profilaktinės terapijos prie Dawnzera.

Kita profilaktinė terapija	Rekomenduojamas gydymo planas pereinant prie Dawnzera
Berotralstatas	Toliau vartokite dabartinę berotralstato dozę 14 dienų po gydymo Dawnzera pradžios.
C1 esterazės inhibitorius	Toliau vartokite dabartinę C1 esterazės inhibitoriaus dozę 14 dienų po gydymo Dawnzera pradžios.
Lanadelumabas	Paskutinę lanadelumabo dozę suvartokite likus 14 dienų iki gydymo Dawnzera pradžios.

Vartojimo metodas

Dawnzera skirtas tik leisti po oda.

Dawnzera reikia leisti po oda pilvo, šlaunies viršutinėje dalyje arba, tik jei tai daro globėjai, žasto galinėje pusėje. Rekomenduojama kaskart naudoti kitą injekcijos vietą.

Dawnzera negalima leisti į vietas, kuriose oda yra jautri, nubrozdinga, paraudusi, kieta, užkrėsta arba pakitusios spalvos.

Tinkamai išmokęs, kaip tinkamai atlikti poodinę injekciją, Dawnzera gali suleisti pacientas arba globėjas, jeigu gydytojas nustato, kad tai yra tinkama. Išsamūs vartojimo naudojant užpildytą švirkštiklį nurodymai pateikti pakuotės lapelyje ir naudojimo nurodymuose.

Daugiau informacijos apie paruošimą ir specialias atsargumo priemones, kaip elgtis, žr. 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksiją

Stebėtos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos atveju donidalorseno vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą.

Pacientus reikia informuoti apie padidėjusio jautrumo reakcijų požymius bei simptomus ir nurodyti nedelsiant kreiptis į gydytoją ir nutraukti donidalorseno vartojimą, jeigu pasireiškia sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos.

Bendroji informacija

Dawnzera nėra skirtas ūminiams PAE priepuoliams gydyti. PAE proveržio priepuolio atveju reikia pradėti individualų gydymą patvirtintu skubios pagalbos vaistiniu preparatu.

Duomenų apie donidalorseno vartojimą pacientams, sergantiems PAE nC1INH, yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Nesitikima, kad PAE nC1-INH sergantys pacientai, turintys mutacijų, nesusijusių su kalikreino-kinino sistemos (KKS) keliu, reaguos į Dawnzera.

Jeigu įmanoma, rekomenduojama atlikti genetinius tyrimus pagal dabartines PAE rekomendacijas ir nutraukti gydymą, jeigu nėra klinikinio atsako (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Donidalorseno klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. *In vitro* tyrimai rodo, kad donidalorsenas nėra transporterių substratas arba inhibitorius, nesąveikauja su labai stipriai su plazmos baltymais susijungiančiomis veikliosiomis medžiagomis ir nėra citochromo P450 (CYP) fermentų substratas arba inhibitorius / induktorius. Nesitikima, kad donidalorsenas sukeltų arba būtų paveiktas vaistų tarpusavio sąveikos, kurią medijuoja vaistų transporteriai, jungimosi prie plazmos baltymų arba CYP fermentų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie donidalorseno vartojimą nėštumo metu (mažiau nei 300 nėštumo baigčių) nėra arba jų nepakanka.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu donidalorseno geriau nevartoti.

Žindymas

Esami farmakodinamikos ir (ar) toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad donidalorseno ir (ar) metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo donidalorsenu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie šio vaistinio preparato poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Pelių modeliuose donidalorsenas neturėjo poveikio vaisingumui ir toksinio poveikio ankstyvam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dawnzera gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pacientų, kurie kas 4 savaites buvo gydomi 80 mg donidalorseno doze, dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo reakcijos injekcijos vietoje (24,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikiniuose tyrimuose nustatytos su donidalorsenu susijusios nepageidaujamos reakcijos pateiktos toliau.

Visos stebėtos NRV, išvardytos pagal organų sistemų klases ir pagal jų dažnį: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$) ir nežinomos (negali būti apskaičiuotos pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į donidalorseną

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija į vaistą	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksiją)	Dažnos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje ^a	Labai dažnos
Tyrimai	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ^b	Labai dažnos

^a Reakcijos injekcijos vietoje taip pat apima: eritemą, spalvos pasikeitimą, skausmą, niežėjimą, sukietėjimą, hematomą, kraujosruvas, eksfoliaciją, padidėjusį jautrumą ir patinimą.

^b Dažniausiai lengvas ir daugiausia alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartato aminotransferazės (AST).

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašas

Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksiją

Klinikinių tyrimų metu buvo gautas pranešimas apie vieno paciento patirtą sunkią padidėjusio jautrumo reakciją – anafilaksiją. Simptomai buvo bendras išbėrimas, dusulys, krūtinės skausmas ir perioralinis patinimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Reakcijos injekcijos vietoje

Dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose stebėtos reakcijos injekcijos vietoje. Visos reakcijos injekcijos vietoje nebuvo sunkios – mažo arba vidutinio sunkumo ir paprastai ilgainiui praeinančios. Kai kurių pacientų reakcijos injekcijos vietoje, tokios kaip eritema, niežėjimas ir spalvos pakitimas, truko 2 arba daugiau dienų. Vienam pacientui, kuris gavo didesnes nei etiketėje nurodytas dozes pagal protokolą, dėl injekcijos vietos spalvos pakitimo gydymas buvo visam laikui nutrauktas.

Vaikų populiacija

Donidalorseno saugumas buvo įvertintas dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 7 nuo 12 iki 17 metų paaugliai. Šių paauglių saugumo profilis buvo panašus į suaugusiųjų pacientų saugumo profilį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra informacijos, pagal kurią būtų galima įvardyti perdozavimo požymius ir simptomus. Jeigu atsiranda simptomų, rekomenduojamas simptominis gydymas. Priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti hematologiniai preparatai, vaistai nuo paveldimosios angioedemos, ATC kodas – B06AC09.

Veikimo mechanizmas

Donidalorsenas yra 2'-o-metoksietilu modifikuotas priešprasminis oligonukleotidas (ASO), konjuguotas su trianteno N-acetilgalaktozamino (GalNAc₃) dalimi, kuris sukelia ribonukleazės H1 (RNase H1) medijuojamą prekalikreino (PKK) mRNR degradaciją per selektyvų prisijungimą prie PKK mRNR, dėl ko sumažėja PKK baltymo gamyba. PKK yra plazmos kalikreino profermentas, dėl kurio išsiskiria bradikininas, stiprus vazodilatatorius, kuris sukelia uždegimą ir patinimą sergant PAE.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrime 1 – 24 savaitių trukmės daugiacentriame randomizuotame dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime su suaugusiais ir vaikais (≥12 metų), sergančiais PAE 1 arba PAE 2 (apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą žr. toliau), – buvo stebėtas PKK koncentracijos sumažėjimas plazmoje. Po gydymo 80 mg donidalorseno doze kas 4 savaites ir kas 8 savaites vidutinis procentinis

mažiausios PKK koncentracijos pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės sumažėjo atitinkamai 73 % ir 47 %, palyginti su 2 % rodikliu placebo grupėje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dawnzera veiksmingumas pacientų angioedemos priepuolių prevencijai buvo tirtas Tyrime 1.

Tyrimas 1 – „OASIS-HAE“

Tyrimo 1 dalyvavo 90 suaugusių ir vaikų pacientų (≥ 12 metų) (48 moterys ir 42 vyrai), per 8 savaites trukmės parengiamąjį laikotarpį patyrusių mažiausiai 2 tyrėjo patvirtintus priepuolius, kuriems buvo skirta bent viena tiriamojo vaistinio preparato (TVP) dozė. Pacientai vaikai buvo septyni (7) 12 metų ir vyresni paaugliai; be to, tyrime dalyvavo 2 vyresnio amžiaus pacientai (≥ 65 metų). 3 pacientų kūno svoris pradinio įvertinimo metu buvo < 50 kg; 2 iš jų buvo paaugliai (taip pat žr. 5.2 skyrių). Pacientai buvo santykiu 2:1 randomizuoti į 1 iš 2 grupių, vartojusių tiriamąjį vaistinį preparatą kartą per 4 savaites (k4s grupė) arba kartą per 8 savaites (k8s grupė). Kiekvienoje grupėje pacientai buvo santykiu 3:1 randomizuoti vartoti Dawnzera 80 mg arba atitinkamą placebo kiekį. Atliekant analizę 2 placebo gydytų pacientų grupių duomenys buvo sujungti. Prieš pradėdant dalyvauti tyrime, pacientai turėjo nutraukti kitų profilaktinių PAE vaistinių preparatų vartojimą, tačiau visiems pacientams buvo leista vartoti skubios pagalbos vaistinius preparatus bet kokiems PAE proveržio priepuoliams gydyti.

Iš viso 93 % pacientų sirgo PAE 1, o 7 % – PAE 2. 52 % pacientų buvo fiksuoti gerklų angioedemos priepuoliai, o 18 % pacientų prieš įtraukimą į tyrimą buvo gydomi profilaktiškai. Vidutinis PAE priepuolių dažnis per išankstinį parengiamąjį laikotarpį (pradinio įvertinimo priepuolių dažnis) buvo 3,33 (SD 2,086) priepuolio per 4 savaites, o > 2 priepuolių dažnis / per 4 savaites buvo stebėtas 69 % visų pacientų.

Kas 4 arba 8 savaites vartojamas donidalorsenas statistiškai reikšmingai sumažino PAE priepuolių dažnį (tyrėjo patvirtintų PAE priepuolių skaičius per 4 savaites), palyginti su placebo. Visą gydymo laikotarpį Dawnzera gydymo grupėse buvo stebėtas ilgalaikis atsakas į donidalorseną – vidutinis PAE priepuolių dažnis sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo.

3 lentelė. Pirminių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai (visa analizės aibė)

Vertinamųjų baigčių statistika	Placebas (N = 22)	Dawnzera 80 mg k4s (N = 45)	Dawnzera 80 mg k8s (N = 23)
PAE priepuolių dažnis per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės*			
Priepuolių dažnio MK vidurkis (95 % PI)	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
Sumažėjimas % (95 % PI), palyginti su placebo		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
Waldo chi kvadrato p vertė		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
PAE priepuolių dažnis per 4 savaites nuo 4 iki 24 savaitės			
Priepuolių dažnio nuo antrosios dozės (4 savaitė) MK vidurkis (95 % PI)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
Sumažėjimas % (95 % PI), palyginti su placebo, pradedant nuo antrosios dozės (4 savaitė)		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
Waldo chi kvadrato p vertė		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
Vidutinių arba sunkių[†] PAE priepuolių dažnis per 4 savaites nuo 4 iki 24 savaitės			
Vidutinių arba sunkių priepuolių dažnis nuo	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)

Vertinamųjų baigčių statistika	Placebas (N = 22)	Dawnzera 80 mg k4s (N = 45)	Dawnzera 80 mg k8s (N = 23)
antrosios dozės (4 savaitė) MK vidurkis (95 % PI)			
Sumažėjimas % (95 % PI), palyginti su placebo, pradedant nuo antrosios dozės (4 savaitė)		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
Waldo chi kvadrato p vertė		<0,001 [‡]	SN
PAE priepuoliai per 4 savaites, kuriems prireikė skubaus gydymo nuo 4 iki 24 savaitės			
PAE priepuolių, kuriems prireikė skubaus gydymo, MK vidurkis (95 % PI) pradedant nuo antrosios dozės (4 savaitė)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
Sumažėjimas % (95 % PI), palyginti su placebo, pradedant nuo antrosios dozės (4 savaitė)		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
Waldo chi kvadrato p vertė		<0,001 [‡]	0,004 [‡]

PI – pasikliautinis intervalas; PAE – paveldimoji angioedema; MK – mažiausias kvadratas; N – konkrečios gydymo grupės pacientų skaičius; SN – statistiškai nereikšmingas; k4s – kas 4 savaites; k8s – kas 8 savaites.

* Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – tyrėjo patvirtintų PAE priepuolių skaičiaus per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės palyginimas tarp Dawnzera 80 mg k4s grupės ir placebo grupės.

† Vidutinis – nedidelis arba vidutinis aktyvumo apribojimas, reikalinga tam tikra pagalba; sunkus – žymus aktyvumo apribojimas, reikalinga pagalba.

‡ Statistiškai reikšminga.

Keturiems paaugliams (nuo 12 iki 17 metų amžiaus) k4s grupėje nuo 0 iki 24 savaitės nustatytas pagal laiką normalizuoto PAE priepuolių dažnio (per 4 savaites) 97,1 % sumažėjimas (95 % PI: -106,26 %, -88,01 %) nuo pradinio įvertinimo (parengiamasis laikotarpis).

Papildomos iš anksto apibrėžtos antrinės tyrimo vertinamosios baigtys buvo reagavusiųjų į TVP dalis ir procentinė dalis pacientų, kurių angioedemos aktyvumas buvo gerai kontroliuojamas. Dalis pacientų, kurių PAE priepuolių dažnis nuo pradinio įvertinimo rodiklio 4–24 savaitę sumažėjo ≥ 50 %, ≥ 70 %, ≥ 90 % ir 100 % (priepuolių nebuvo), gydymo 80 mg Dawnzera k4s grupėje atitinkamai buvo 93 %, 82 %, 62 % ir 53 % 80 mg k8s grupėje – 83 %, 65 %, 48 % ir 35 %, o placebo grupėje – 27 %, 18 %, 9 % ir 9 %.

Skaičius pacientų, kurių liga Dawnzera gydymo grupėje 24 savaitę buvo gerai kontroliuojama – įvertis pagal angioedemos kontrolės testą 24 savaitę (AECT) buvo ≥ 10 – 80 mg k4s grupėje buvo 41 (91 %), 80 mg k8s grupėje – 17 (74 %), o placebo grupėje – 9 (41 %).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Gydymo Dawnzera grupių bendrasis įvertis pagal angioedemos gyvenimo kokybės klausimyną (AE-QoL) buvo geresnis, palyginti su placebo. Sumažėjimas 6 balais laikomas kliniškai reikšmingu pagerėjimu. 24 savaitę AE-QoL bendrojo įverčio mažiausiojo kvadrato vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo gydymo Dawnzera 80 mg k4s ($p < 0,001$) ir 80 mg k8s grupėse atitinkamai buvo -24,8 ir -19,9, o placebo grupėje – -6,2.

Tyrimas 2 – „OASISplus“

Atvirojo gydymo tęstiniame tyrime (Tyrimas 2) per laikotarpį iki 3 metų iš viso 147 suaugę ir vaikai (≥ 12 metų), sergantys PAE 1 arba PAE 2, gavo bent vieną Dawnzera dozę. Iš jų 83 pacientai buvo

anksčiau gydomi Dawnzera arba vartojo placebo Tyrime 1 ir buvo įtraukti į perėjusiųjų grupę. Parengiamojo etapo metu pacientai ne iš perėjusiųjų grupės (n = 64) turėjo toliau vartoti savo ankstesnį profilaktinį vaistą nuo PAE (berotralstatą, C1 esterazės inhibitorius arba lanadelumabą) pagal atitinkamus rekomenduojamus gydymo planus, pagrįstus atskirų vaistinių preparatų pusinės eliminacijos laikotarpiu (žr. 4.2 skyrių).

Atvirojo gydymo testinio gydymo perėjimo grupė (iš Tyrimo 1 perėję pacientai, n = 83)

Po 52 savaičių gydymo Dawnzera pacientams nustatytas pastovus vidutinis PAE priepuolių dažnio sumažėjimas 93 %, palyginti su pradiniu įvertinimu (0,22 ir 3,42 priepuolių per 4 savaites), o liga buvo gerai kontroliuojama – AECT padidėjo nuo 20,3 % iki 91,3 % K4S grupėje ir nuo 41,7 % iki 100,0 % K8S grupėje; kartu pagerėjo ir 24 savaitės NR-QoL įverčiai.

Ne perėjusiųjų grupė (pacientai, anksčiau gydyti kitais PAE ilgais profilaktiniais vaistinėmis preparatais, n = 64)

Perėjus nuo lanadelumabo, berotralstato arba C1-esterazės inhibitoriaus prie Dawnzera PAE priepuolių dažnio padidėjimo stebėta nebuvo, 52 savaitę vidutinis dažnis sumažėjo 66,1 % (95 % PI -79,69, -52,55), o bendras ligos kontroliavimas iki 16 savaitės pagal AECT pagerėjo nuo 66,7 % iki 93,0 %, ir AE-QoL įverčiai reikšmingai sumažėjo visose grupėse.

Tyrimas 3 – 2 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo PAE nC1INH sergantys pacientai

2 fazės Tyrime 3 buvo PAE nC1INH sergančių pacientų atvirojo gydymo grupė. Joje dalyvavo 3 suaugę pacientai, kurie iki 16 savaičių kas 4 savaites vartojo 80 mg donidalorseno. Nė vienas iš šių pacientų neturėjo nustatytos XII faktoriaus, plazminogeno arba angiopoetino-1 geno mutacijos ir tik vienas turėjo teigiamą šeimos istoriją.

Šių trijų PAE nC1-INH sergančių bendras PAE priepuolių dažnio sumažėjimas gydymo laikotarpiu buvo 76 %. Vidutinis PAE priepuolių dažnis sumažėjo nuo 4,23 priepuolio per 4 savaites parengiamuoju laikotarpiu iki 1,52 priepuolio per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo iki 16 savaitės. Vienas pacientas nepatyrė priepuolių nuo 1 savaitės iki gydymo pabaigos. Tuo pačiu metu pagerėjo ir gyvenimo kokybė.

Visų trijų į tyrimą įtrauktų PAE sergančių pacientų stebėtas tyrėjo patvirtintas mėnesinio angioedemos priepuolių dažnio sumažėjimas ir normalus funkcinis ir antigeninio C1-inhibitoriaus lygis po 80 mg donidalorseno vartojimo kas mėnesį.

Imunogeniškumas

Dažnai būdavo aptinkami antikūnai prieš vaistą (APV). APV nepaveikė maksimalios koncentracijos plazmoje, bet padidino žemiausią koncentraciją plazmoje. APV poveikio farmakodinamikai, veiksmingumui arba saugumui įrodymų nepastebėta, tačiau turimų duomenų nepakanka galutinėms išvadoms daryti.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Dawnzera tyrimų su vienu arba daugiau vaikų populiacijos pogrupių paveldimosios angioedemos gydymo, siekiant išvengti pasikartojančių paveldimosios angioedemos priepuolių, duomenis. Žr. 4.2 skyrių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Donidalorseno farmakokinetinės savybės buvo įvertintos po oda suleidus kelias dozes kas 4 savaites sveikiems tiriamiesiems ir kas 4 savaites arba kas 8 savaites PAE sergantiems pacientams.

Donidalorseno ekspozicija (plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė [AUC]) didėjo priklausomai nuo dozės po oda skiriant 20–80 mg dozės sveikiems savanoriams, tačiau visame dozės intervale buvo didesnė už proporcingą dozei.

4 lentelėje pateikti didžiausios koncentracijos plazmoje esant pastoviai būsenai ($C_{\max,ss}$), mažiausios koncentracijos plazmoje ($C_{\text{trough},ss}$) ir ploto po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė per dozavimo intervalą ($AUC_{\tau,ss}$) apskaičiuotieji populiacijos rodikliai (geometrinis vidurkis). Donidalorseno $C_{\max}$ ir AUC kaupimosi plazmoje po pakartotinio vartojimo kas 4 savaites nepastebėta.

4 lentelė. Imituojamų farmakokinetinių parametrų iš populiacijos farmakokinetikos analizės, po 80 mg donidalorseno k4s arba 80 mg k8s dozės skyrimo PAE sergantiems pacientams, esant pusiausvyrinei koncentracijai, santrauka

Farmakokinetiniai parametrai (geometrinis vidurkis)	Donidalorsenas	
	80 mg k4s	80 mg k8s
$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{\text{trough},ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5 240	5 210

$AUC_{\tau,ss}$ – plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė per dozavimo intervalą esant pusiausvyrinei koncentracijai; $C_{\max,ss}$ – didžiausia koncentracija plazmoje esant pusiausvyrinei koncentracijai; $C_{\text{trough},ss}$ – mažiausia koncentracija plazmoje esant pusiausvyrinei koncentracijai; k4s – kas 4 savaites; k8s – kas 8 savaites.

Absorbcija

Remiantis apskaičiuotaisiais populiacijos rodikliais, pavartojus po oda, donidalorsenas absorbuojamas didžiausią koncentraciją plazmoje pasiekiant per maždaug 2,5 val. po dozės.

Pasiskirstymas

Po pavartojimo po oda donidalorsenas pirmiausia turėtų pasiskirstyti į kepenis ir inkstų žievę. Tariamąjo pasiskirstymo tūrio centrinėje (V_c/F) ir periferinėje (V_p/F) skiltyje apskaičiuotasis populiacijos rodiklis buvo atitinkamai 69,8 l ir 1 840 l. Donidalorsenas *in vitro* labai smarkiai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (susijungia >98 %).

Biotransformacija

Donidalorsenas kepenyse yra endo- ir egzokleazinių metabolizuojamas į įvairaus dydžio trumpus oligonukleotidų fragmentus.

Eliminacija

Tipiško PAE sergančio paciento donidalorseno galutinio pusinės eliminacijos periodo apskaičiuotasis populiacijos rodiklis yra maždaug 1 mėnuo.

Sveikų tiriamųjų vidutinė nepakitusių ASO, pašalintų su šlapimu, dalis per 24 valandas buvo mažesnė nei 1 % suleistos dozės. Su linkeriu susiję metabolitai minimaliai išsiskiria į kraujotaką, o vėliau greitai pašalinami su šlapimu arba išmatomis.

Ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakodinamikos analizė kliniškai reikšmingų donidalorseno farmakokinetikos arba farmakodinamikos skirtumų neparodė, atsižvelgiant į amžių (nuo 12 iki 74 metų), lytį, lengvą inkstų funkcijos sutrikimą (eGFR nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min./1,73 m²) arba lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (bendrasis bilirubinas $\leq 1 \times \text{VNR}$ ir AST $> 1 \times \text{VNR}$ arba bendrasis bilirubinas nuo > 1 iki $1,5 \times \text{VNR}$ ir bet koks AST). Kalbant apie kūno svorį, donidalorseno AUC

prognozuojamos vertės 30–40 kg kūno svorio intervale buvo >17 500 ng·h/ml, 40–50 kg intervale – >10 000 ng·h/ml, o 50–60 kg intervale – maždaug 10 000 ng·h/ml. Pacientų, kurių kūno svoris >60 kg, atitinkamos vertės buvo <7 500 ng·h/ml. Donidalorsenas netirtas su pacientais, turinčiais vidutinio sunkumo arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga arba turinčiais vidutinio sunkumo arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeniškumas

6 mėnesių trukmės kancerogeniškumo tyrime su transgeninėmis (Tg.rasH2) pelėmis, skiriant po oda donidalorseno (5, 10, 20 arba 60 mg/kg) arba graužikams specifinio pakaitalo (10 mg/kg) kartą per 2 savaites, piktybinių navikų nepadaugėjo, o tai rodo kancerogeninio poveikio žmogui rizikos nebuvimą.

Genotoksiškumas

Donidalorsenas turėjo neigiamą genotoksinį poveikį *in vitro* (bakterinė atvirkštinė mutacija, chromosomų aberacija kininio žiurkėnuko plaučių ląstelėse) ir *in vivo* (pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių) tyrimuose.

Nėštumas, žindymas ir vaisingumas

Donidalorseno (0, 5, 10 arba 20 mg/kg/sav.) arba graužikams aktyvaus PKK inhibitoriaus (5 mg/kg/sav.) vartojimas po oda pelėms kas antrą nėštumo dieną ir kas savaitę laktacijos laikotarpiu nepadarė jokio neigiamo poveikio vystymuisi prieš gimdymą ir po jo.

Pelių vystymosi prieš gimimą ir po jo tyrime donidalorseno koncentracija žindančių pelių piene nuo dozės priklausomu būdu didėjo esant ≥ 10 mg/kg per savaitę dozėms, tačiau ši donidalorseno koncentracija motinos piene buvo >3 000 kartų mažesnė už stebėtą koncentraciją audiniuose. Nors donidalorseno buvo aptiktas pelės piene, sisteminė ekspozicija peliukams nebuvo tikėtina dėl nepakankamos donidalorseno absorbcijos per burną.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, skiriant donidalorseną arba farmakologiškai aktyvų graužikų surogatą jungtiniame vaisingumo ir embriono vystymosi toksiškumo tyrime su pelėmis, poveikio patinų ir patelių vaisingumui arba embriono vystymuisi nebuvo.

Donidalorseno (0, 1, 4 arba 10 mg/kg/sav.) arba graužikams aktyvaus prekalikreino (PKK) inhibitoriaus (4 mg/kg/sav.) vartojimas po oda pelių patinams ir patelėms kas savaitę, prieš poravimąsi ir poravimosi metu, ir kas antrą dieną tęsiamas patelėms organogenezės laikotarpiu, nepadarė jokio neigiamo poveikio vaisingumui, nėštumui arba embriono vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio divandenilio fosfatas (E339)

Dinatrio fosfatas (E339)

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

Vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH koreguoti)

Natrio hidroksidas (E524) (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Dawnzera gamintojo kartoninėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 30 °C) galima laikyti vieną kartą ne ilgiau kaip 6 savaites, bet ne ilgiau kaip iki tinkamumo laiko pabaigos datos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,8 ml sterilus tirpalas vienkartiname I tipo stikliniame švirkšte su nerūdijančiojo plieno adata, standžiu adatos apsaugu ir silikonu padengtu chlorobutilo elastomero stūmoklio kamščiu. Užpildyta pagrindinė talpyklė ir švirkštiklis yra sujungti į užpildytą švirkštiklį, kuris yra paženklintas ir supakuotas į nepermatomą kartoninę dėžutę su pertvarėle užpildytam švirkštikliui įtvirtinti ir apsaugoti nuo šviesos.

Pakuotės dydis – vienas užpildytas švirkštiklis.

Pakuotės dydis – trys užpildyti švirkštikliai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš pradėdant gydymą pacientai ir (arba) globėjai turi būti išmokyti tinkamai paruošti ir suleisti Dawnzera (žr. „Naudojimo nurodymai“).

- Vienadozij užpildytą švirkštiklį reikia išimti iš šaldytuvo 30 minučių prieš injekciją, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros. Kitų atšildymo būdų naudoti negalima.
- Užpildytą švirkštiklį prieš naudojimą reikia apžiūrėti. Tirpalas turi atrodyti skaidrus ir bespalvis arba geltonas. Jeigu tirpalas atrodo užšalęs, jo leisti negalima. Užpildyto švirkštiklio negalima naudoti, jeigu prieš vartojimą pastebimas drumstumas, kietosios dalelės arba spalvos pokyčiai.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas (RVP) turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dawnzera 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
donidalorsenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,8 ml tirpalo yra 80 mg donidalorseno (donidalorseno natrio druskos pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio divandenilio fosfatas (E339), dinatrio fosfatas (E339), natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (E507), natrio hidroksidas (E524). Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštiklis

3 užpildyti švirkštikliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.
Leisti po oda.

Atidaryti čia

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 6 savaites.

Išmetimo data: _____

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2001/001 (pakuotė su vienu švirkštikliu)

EU/1/25/2001/002 (pakuotė su trimis švirkštikliais)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Dawnzera

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Dawnzera 80 mg injekcija
donidalorsenas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,8 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis informacija pacientui

Dawnzera 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje donidalorsenas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dawnzera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dawnzera
3. Kaip vartoti Dawnzera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dawnzera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dawnzera ir kam jis vartojamas

Dawnzera yra vaistų rūšis, vadinama priešsprasminiu oligonukleotidų inhibitoriumi, kuriame yra veikliosios medžiagos donidalorseno. Jis vartojamas 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems paveldimąja angioedema (PAE), užkirsti kelią angioedemos priepuoliams.

PAE yra paveldima būklė, kuriai esant kraujyje nėra pakankamai baltymo, vadinamo „C1 inhibitoriumi“, arba kai C1 inhibitorius veikia netinkamai. Dėl to plazmoje būna per daug kalikreino, dėl ko savo ruožtu Jūsų kraujyje atsiranda didesnis kiekis medžiagos, vadinamos bradikininu. Dėl didelio bradikininio kiekio kraujagyslės išsiplečia ir skystis iš jų teka į aplinkinius audinius, todėl atsiranda PAE būdingų patinimo priepuolių. Simptomai gali būti skrandžio skausmai ir rankų ir kojų, veido, akių vokų, lūpų arba liežuvio, gerklų patinimas, dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti, genitalijų, skrandžio ir žarnyno patinimas.

Dawnzera veiklioji medžiaga donidalorsenas blokuoja kalikreino aktyvumą plazmoje, o tai padeda sumažinti bradikininio kiekį kraujyje ir apsaugo nuo PAE simptomų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dawnzera

Dawnzera vartoti draudžiama

jeigu yra alergija donidalorsenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš pradėdami vartoti Dawnzera. Dawnzera gali sukelti sunkių alerginių reakcijų (žr. 4 skyrių). Jeigu patiriate sunkią alerginę reakciją į Dawnzera, **nedelsdami** kreipkitės skubios medicininės pagalbos. Galimi simptomai:

- bėrimas;
- kvėpavimo sunkumai;
- spaudimas krūtinėje;
- švokštimas;
- patinimas aplink burną;
- padažnėjęs širdies ritmas.

Dawnzera neskirtas vartoti ūminio PAE priepuolio metu. Jeigu patyrėte PAE proveržio priepuolį, turėtumėte jį gydyti įprastu skubios pagalbos vaistu.

Vaikams ir paaugliams

Dawnzera nerekomenduojama vartoti vaikams iki 12 metų. Šioje amžiaus grupėje jis nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Dawnzera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėra žinoma, kad Dawnzera paveiktų kitus vaistus arba būtų paveiktas kitų vaistų.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nepakanka informacijos apie Dawnzera saugumą nėštumo ir žindymo laikotarpiu. Laikantis atsargumo, geriausia vengti vartoti donidalorseną nėštumo metu.

Šis vaistas gali patekti į motinos pieną ir nežinoma, ar šis vaistas gali paveikti Jūsų kūdikį. Gydytojas aptars su Jumis, ar nutraukti gydymą šiuo vaistu žindymo laikotarpiu, ar nutraukti žindymą.

Gydytojas aptars su Jumis šio vaisto vartojimo riziką ir naudą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Dawnzera sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto užpildytame švirkštiklyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dawnzera

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dawnzera yra tirpalas, tiekiamas vienkartiniam užpildytame injekciniame švirkštiklyje.

Kiek Dawnzera vartoti

Rekomenduojama dozė yra vienas užpildytas švirkštiklis kartą per mėnesį. Jeigu ilgą laiką nebuvo priepuolio, gydytojas gali keisti dozę į vieną švirkštiklį kas 2 mėnesius.

Kaip suleisti Dawnzera

Jūsų gydymas bus pradėtas ir tvarkomas prižiūrint gydytojui, turinčiam PAE sergančių pacientų priežiūros patirties. Po atitinkamo mokymo suleisti šį vaistą galite patys arba globėjas. Prieš pirmą kartą vartojant Dawnzera, gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas turi parodyti, kaip jį tinkamai paruošti ir suleisti. Neleiskite sau arba kam nors kitam, kol nebūsate pamokyti, kaip leisti vaistą.

Jeigu Dawnzera leidžiatės patys arba tai atlieka globėjas, Jūs arba globėjas turite atidžiai perskaityti skyriuje „Naudojimo nurodymai“ pateiktą išsamių naudojimo nurodymų ir jų laikytis.

- Dawnzera reikia leisti po oda (poodinė injekcija).
- **Neleiskite** injekcijos:
 - 5 cm atstumu nuo bambos;
 - į jautrią, nubrozdintą, paraudusią, kietą, užkrėstą arba pakitusios spalvos odą;
 - į randus arba pažeistą odą.
- Įdurkite adatą į riebalinį audinį pilve, šlaunies priekyje arba žasto nugarinėje dalyje.
- Injekcijas žasto nugarinėje dalyje turi atlikti tik globėjai.
- Kiekvieną kartą suleiskite vaistą į kitą vietą.
- Kiekvieną užpildytą Dawnzera švirkštiklį naudokite tik vieną kartą.

Ką daryti pavartojus per didelę Dawnzera dozę

Jeigu pavartojote per daug Dawnzera, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Pamiršus pavartoti Dawnzera

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Praleistą dozę suvartokite iškart, kai tik prisiminsite. Po to tęskite dozės vartojimą nustatytu dozavimo dažnumu (kartą per mėnesį arba kartą per 2 mėnesius) nuo paskutinės suleistos dozės datos.

Nustojus vartoti Dawnzera

Svarbu, kad leistumėte Dawnzera, kaip nurodė gydytojas, net jeigu jaučiatės geriau.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šis vaistas gali sukelti sunkią alerginę reakciją (tai pasitaiko **dažnai**: gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių). Jeigu Jums pasireiškia sunki alerginė reakcija, nedelsdami **pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Galimi simptomai:

- bėrimas;
- kvėpavimo sunkumai;
- spaudimas krūtinėje;
- švokštimas;
- patinimas aplink burną;
- padažnėjęs širdies ritmas.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, jei Jums pasireiškia bet kuris iš išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Reakcijos injekcijos vietoje. Simptomai gali būti paraudimas, odos spalvos pasikeitimas, skausmas, niežėjimas, sukietėjimas, hematoma (kraujavimas po oda injekcijos vietoje), kraujosruvos, odos pleiskanojimas, alerginė reakcija arba patinimas.
- Kraujo tyrimai, rodantys kepenų pokyčius.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dawnzera

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Užpildytą švirkštiklį kambario temperatūroje (iki 30 °C) galima laikyti vieną kartą ne ilgiau kaip 6 savaites, bet ne ilgiau kaip iki tinkamumo laiko pabaigos datos.

Jeigu Dawnzera laikote kambario temperatūroje, užrašykite išmetimo datą ant gamintojo dėžutės. Išmetimo data yra ne daugiau kaip 6 savaitės po vaisto išėmimo iš šaldytuvo, ir ją reikia užrašyti nurodytoje vietoje ant gamintojo dėžutės, skirtos laikyti kambario temperatūroje iki 30 °C.

Nevartokite šio vaisto, jeigu pastebėjote:

- nėra skaidraus gaubtelio arba jis neuždėtas;
- praėjo tinkamumo laiko pabaigos data („EXP“) arba išmetimo data;
- vaistas atrodo užšalęs, drumstas, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių;
- užpildytas švirkštiklis atrodo pažeistas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dawnzera sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra donidalorsenas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,8 ml tirpalo yra 80 mg donidalorseno (donidalorseno natrio druskos pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra natrio divandenilio fosfatas (E339), dinatrio fosfatas (E339), natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH sureguliuoti), natrio hidroksidas (E524) (pH sureguliuoti) – žr. 2 skyrių „Dawnzera sudėtyje yra natrio“.

Dawnzera išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dawnzera yra skaidrus, bespalvis arba geltonas injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

Dawnzera tiekiamas:

- viena pakuotė, kurioje yra vienas užpildytas švirkštiklis kartoninėje dėžutėje
- viena pakuotė, kurioje yra trys užpildyti švirkštikliai kartoninėje dėžutėje

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

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

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.
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

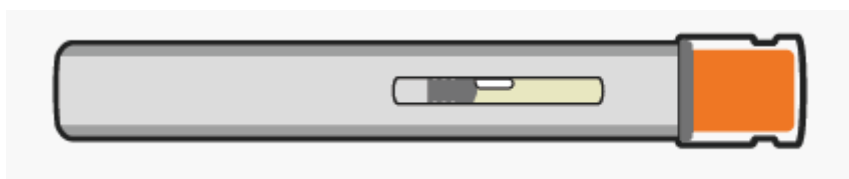
<----->

NAUDOJIMO NURODYMAI

Dawnzera 80 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Šiuose naudojimo nurodymuose pateikiama informacija, kaip leisti **Dawnzera** užpildytu švirkštikliu.

Prieš pradėdami naudoti Dawnzera užpildytą švirkštiklį ir kaskart gavę papildymą, perskaitykite šiuos „Naudojimo nurodymus“. Gali būti naujos informacijos. Ši informacija nepakeičia pokalbio su sveikatos priežiūros paslaugų teikėju apie Jūsų sveikatos būklę arba gydymą. Jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas turėtų parodyti Jums arba Jūsų globėjui, kaip tinkamai naudoti **Dawnzera** užpildytą švirkštiklį. Jeigu turite kokių nors klausimų, pasikalbėkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju.



Svarbi informacija

- **Dawnzera** leidžiamas tik po oda.
- Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 1 vienkartinė dozė ir jį galima naudoti tik 1 kartą.
- **Nenuimkite** skaidraus gaubtelio, kol nebūsime pasiruošę suleisti **Dawnzera** (žr. 5 veiksmą).
- **Nesidalykite** užpildytu švirkštikliu su niekuo.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkštiklio, jeigu jis atrodo pažeistas.

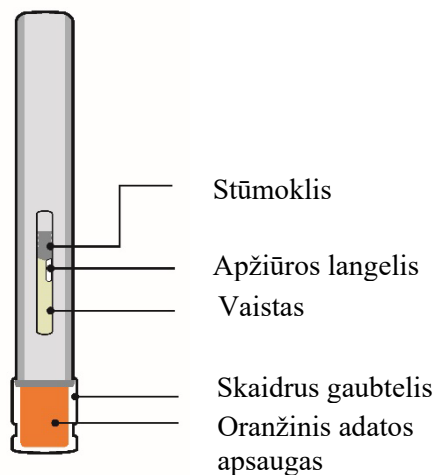
Laikymo informacija

- Užpildytą švirkštiklį laikykite šaldytuve nuo 2 °C iki 8 °C, gamintojo dėžutėje.
- Jeigu reikia, užpildytą švirkštiklį kambario temperatūroje iki 30 °C gamintojo dėžutėje galima laikyti iki 6 savaičių.
- Jeigu Dawnzera laikote kambario temperatūroje, užrašykite išmetimo datą ant gamintojo dėžutės. Išmetimo data yra ne daugiau kaip 6 savaitės po vaisto išėmimo iš šaldytuvo, ir ją reikia užrašyti nurodytoje vietoje ant gamintojo dėžutės, skirtos laikyti kambario temperatūroje iki 30 °C.
- Jeigu per 6 savaites nepanaudojate kambario temperatūroje laikomo užpildyto švirkštiklio, išmeskite jį.
- Užpildytą švirkštiklį laikykite dėžutėje, kol jis bus paruoštas naudoti.
- Užpildyto švirkštiklio **nelaikykite** nuėmę skaidrų gaubtelį.

Laikykite Dawnzera vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Dawnzera apžvalga

Vienadozis užpildytas švirkštiklis



Kiti reikmenys (nepateikta)



Pasiruošimas suleisti Dawnzera

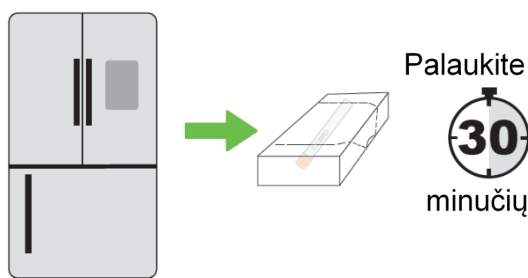
1 veiksmas. Išimkite iš šaldytuvo

a) Išimkite užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo.

b) Užpildytą švirkštiklį laikykite gamintojo dėžutėje ir prieš injekciją 30 minučių leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros.

c) Kai iš šaldomos pakuotės su 3 švirkštikliais išimamas vienas užpildytas švirkštiklis, likusius užpildytus švirkštikius grąžinkite į šaldytuvą naudoti ateityje, kol jų prireiks.

Nebandykite paspartinti atšilimo proceso naudodami kitus šilumos šaltinius, pvz., mikrobangų krosnelę arba karštą vandenį.



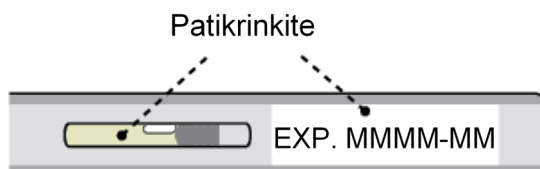
2 veiksmas. Patikrinkite vaistą

a) Patikrinkite ant švirkštiklio nurodytą tinkamumo laiko pabaigos datą („EXP“) ir išmetimo datą ant gamintojo dėžutės, jeigu vaistas buvo laikomas kambario temperatūroje iki 30 °C.

b) Per apžiūros langelį patikrinkite vaistą. **Dawnzera** vaistas turi būti skaidrus ir bespalvis arba geltonas. Dalelių neturėtų būti. Tirpale įprasta matyti oro burbuliukus.

Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu:

- nėra skaidraus gaubtelio arba jis neuždėtas;
- praėjo tinkamumo laiko pabaigos data („EXP“) arba išmetimo data.
- vaistas atrodo užšalęs, drumstas, pakitusios spalvos arba jame yra dalelių;
- užpildytas švirkštiklis atrodo pažeistas.



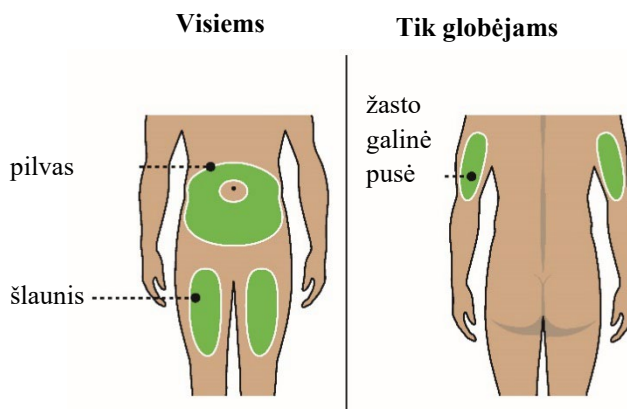
3 veiksmas. Injekcijos vietos pasirinkimas

a) Pasirinkite injekcijos vietą ant pilvo arba šlaunies priekyje.

b) Tik globėjai gali pasirinkti žasto galinę pusę.

Netinkamos injekcijai vietos:

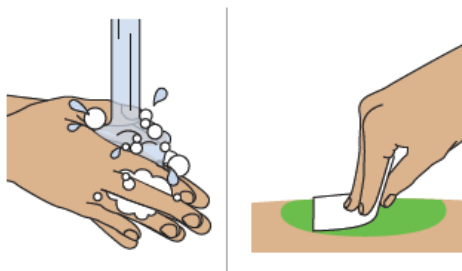
- 5 cm atstumu nuo bambos;
- jautri, nubrozdzinta, paraudusi, kieta, užkrėsta arba pakitusios spalvos oda;
- randai arba pažeista oda.
- į ankstesnės injekcijos vietą.



4 veiksmas. Rankų nusiplovimas ir injekcijos vietos nuvalymas

a) Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

b) Sukamaisiais judesiais nuvalykite injekcijos vietą spiritu suvilgytu tamponu. Leiskite odai išdžiūti ore.

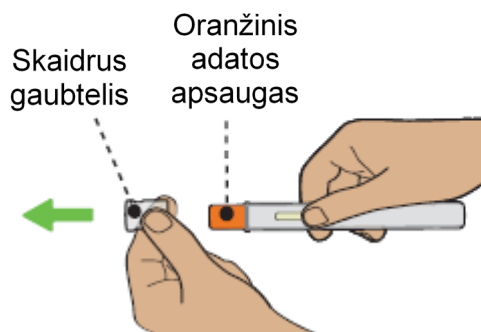


Prieš injekciją **nelieskite** nuvalytos odos.

Dawnzera injekcija

5 veiksmas Skaidraus gaubtelio nuėmimas ir išmetimas

- a) Laikykite užpildytą švirkštiklį už vidurio, kad skaidrus gaubtelis būtų nukreiptas nuo Jūsų.
- b) Numaukite skaidrų gaubtelį, traukdami jį tiesiai. **Nesukite** jo. Adata yra oranžinio adatos apsaugo viduje.
- c) Išmeskite skaidrų gaubtelį į šiukšlių dėžę arba aštrių atliekų talpyklę.



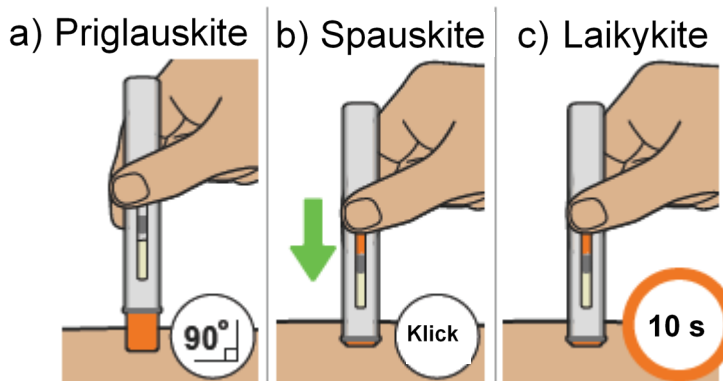
Nenumaukite skaidraus dangtelio iki pat injekcijos.
Nebeuždenkite užpildyto švirkštiklio pakartotinai.
Nelaikykite oranžinio adatos apsaugo prispausto prie rankos arba piršto.

6 veiksmas. Injekcijos pradžia

- a) Užpildytą švirkštiklį laikykite viena ranka. Oranžinį adatos apsaugą 90 laipsnių kampu prispauskite prie odos. Įsitinkinkite, kad matote apžiūros langelį.
- b) Tvirtai stumkite, laikydami užpildytą švirkštiklį prispaustą prie odos. Prasidėjus injekcijai išgirsite spragtelėjimą.

Galite išgirsti ir antrą spragtelėjimą. Tai normalu. Procedūra nėra baigta.

- c) Užpildytą švirkštiklį palaikykite ant odos 10 sekundžių, kad įsitikintumėte, jog buvo suleista visa dozė.



Injekcijos metu **nejudinkite, nesukite ir nekeiskite** užpildyto švirkštiklio kampo.

7 veiksmas. Injekcijos užbaigimas

a) Patikrinkite, ar oranžinis stūmoklis pasislinko žemyn, kad užpildytų visą apžiūros langelį. Jeigu oranžinis stūmoklis neužpildo apžiūros langelio, galbūt negavote visos dozės.

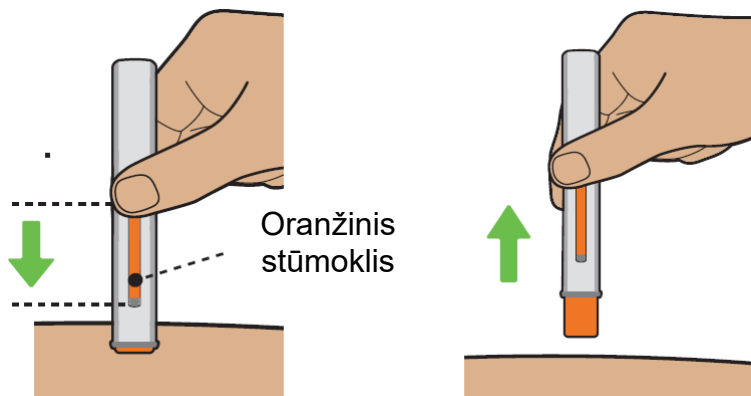
Jeigu taip atsitinka arba turite kitų nuogąstavimų, kreipkitės į savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėją.

b) Atitraukite užpildytą švirkštiklį, keldami jį tiesiai į viršų. Patraukus nuo odos, oranžinis adatos apsaugas grįžta į vietą ir uždengia adatą.

c) Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo arba skysčio. Tai normalu.

Jeigu reikia, prispauskite injekcijos vietą vatos gumulėliu arba marle ir užklijuokite pleistru.

Nenaudokite užpildyto švirkštiklio pakartotinai.



Dawnzera išmetimas

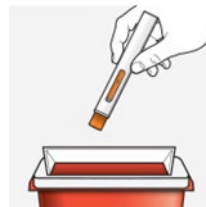
8 veiksmas. Užpildyto švirkštiklio išmetimas

a) Panaudotą užpildytą švirkštiklį iškart po naudojimo įdėkite į aštrių atliekų talpyklę.

Neišmeskite užpildyto švirkštiklio su buitinėmis atliekomis.

Neperdirkite panaudotų aštrių atliekų dėžės.

Nenaudokite pripildyto švirkštiklio arba skaidraus gaubtelio pakartotinai.



Jeigu neturite aštriems daiktams skirtos talpyklės, galite naudoti buitinę talpyklę, kuri yra:

- pagaminta iš tvirto plastiko;
- gali būti uždaryta sandariai priglundančiu dangčiu, atspariu pradūrimui, iš kurios aštrūs daiktai negali išblyrėti;
- naudojama stovi vertikaliai ir stabiliai;
- yra nepralaidi skysčiams ir
- tinkamai paženklinta įspėjamaisiais ženklais apie talpyklėje esančias pavojingas atliekas.

Kai aštrių daiktų išmetimo talpyklė beveik prisipildo, turite ją tinkamai pašalinti pagal vietos rekomendacijas.

Vietos teisės aktuose gali būti reglamentuojama, kaip turėtumėte išmesti panaudotus užpildytus švirkštiklius.

Neišmeskite panaudotos aštrių atliekų talpyklės į buitines šiukšliadėžes, išskyrus atvejus, kai tai leidžiama pagal Jūsų vietos rekomendacijas. **Neperdirbkite** panaudotų aštrių atliekų talpyklės.