

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dawnzera 80 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke voorgevulde pen bevat 80 mg donidalorsen (als donidalorsen-natrium) in 0,8 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze tot gele oplossing met een pH van ongeveer 7,4 en osmolaliteit van ongeveer 290 mOsm/kg.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Dawnzera is geïndiceerd voor routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de diagnose en het behandelen van patiënten met HAE.

#### Dosering

De aanbevolen startdosis bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder is 80 mg donidalorsen eenmaal per maand via subcutane injectie.

Een doseringsinterval van 80 mg eenmaal per 2 maanden kan worden overwogen als de patiënt gedurende ten minste 3 maanden goed onder controle is (bijv. aanvalsvrij) terwijl hij/zij met Dawnzera behandeld wordt.

Op basis van de klinische gegevens wordt al in week 1 na de eerste dosis donidalorsen een geleidelijke vermindering van het aanvalspercentage waargenomen, met een verwacht maximaal effect na 1 maand.

Voor patiënten met normale werking van de C1-esteraseremmer C1INH (HAE-nC1INH) die na 4 maanden behandeling onvoldoende vermindering in aanvallen hebben getoond, dient men te overwegen de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Dawnzera is niet bedoeld voor de behandeling van acute HAE-aanvallen (zie rubriek 4.4).

### *Overgeslagen dosis*

Als een dosis wordt overgeslagen, moet de patiënt of zorgverlener worden geïnstrueerd om de dosis zo snel mogelijk toe te dienen. Daarna moet de dosering worden hervat op de voorgeschreven doseringsfrequentie (eenmaal per maand of eenmaal per 2 maanden) vanaf de datum van de meest recent toegediende dosis.

### Speciale patiëntpopulaties

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornissen*

Er is geen dosisaanpassing van donidalorsen vereist voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Dawnzera is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis.

Donidalorsen mag bij deze patiënten uitsluitend worden gebruikt als het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het risico.

#### *Nierfunctiestoornissen*

Er is geen dosisaanpassing van donidalorsen vereist voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis.

Dawnzera is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of eindstadium nierfalen. Donidalorsen mag bij deze patiënten uitsluitend worden gebruikt als het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het risico.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van donidalorsen bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.8 en 5.1).

### Overstappen van andere profylactische geneesmiddelen voor HAE

De volgende behandelingsschema's (tabel 1) worden aanbevolen voor patiënten die voor hun profylactische behandeling voor HAE overstappen van berotralstat, een C1-esteraseremmer of lanadelumab naar Dawnzera (zie rubriek 5.1).

**Tabel 1: Behandelingsschema voor patiënten die van een andere profylactische behandeling overstappen naar Dawnzera.**

| <b>Andere profylactische behandeling</b> | <b>Aanbevolen behandelingsschema bij overstappen naar Dawnzera</b>                                                 |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Berotralstat                             | Blijf de huidige dosis berotralstat gebruiken gedurende 14 dagen na de start van de behandeling met Dawnzera.      |
| C1-esteraseremmer                        | Blijf de huidige dosis C1-esteraseremmer gebruiken gedurende 14 dagen na de start van de behandeling met Dawnzera. |
| Lanadelumab                              | Dien de laatste dosis lanadelumab toe 14 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling met Dawnzera.           |

## Wijze van toediening

Dawnzera is uitsluitend bedoeld voor subcutaan gebruik.

Dawnzera moet worden toegediend als een subcutane injectie in de buik, het bovenste deel van de dij of, alleen voor verzorgers, de achterkant van de bovenarm. Er wordt aanbevolen de injectieplaats af te wisselen.

Dawnzera mag niet worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood, hard, geïnfecteerd of verkleurd is.

Na voldoende training voor de juiste subcutane injectietechniek mag een patiënt of verzorger Dawnzera zelf injecteren als hun arts bepaalt dat dit kan. De bijsluiter en de gebruiksinstructies bevatten uitgebreide instructies voor toediening met behulp van de voorgevulde pen.

Voor verdere instructies over de voorbereiding en speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheid, waaronder anafylaxie

Er zijn overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, waargenomen (zie rubriek 4.8). In geval van een ernstige overgevoelighedsreactie moet de toediening van donidalorsen meteen worden stopgezet en moet een geschikte behandeling worden gestart.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de klachten en verschijnselen van overgevoelighedsreacties en worden opgedragen om meteen medische hulp in te roepen en het gebruik van donidalorsen stop te zetten als zich ernstige overgevoelighedsreacties voordoen.

#### Algemeen

Dawnzera is niet bedoeld voor het behandelen van acute HAE-aanvallen. In geval van een doorbraakaanval van HAE moet gepersonaliseerde behandeling worden gestart met een goedgekeurd noodgeneesmiddel.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van donidalorsen bij HAE-patiënten met HAE-nC1INH (zie rubriek 5.1). Verwacht wordt dat patiënten met HAE-nC1INH met mutaties die niet geassocieerd zijn met de kallikreïne/kininesysteem (KKS)-route niet zullen reageren op Dawnzera.

Het wordt aanbevolen om genetische tests uit te voeren, indien beschikbaar, volgens de huidige HAE-richtlijnen en om de behandeling stop te zetten als geen klinische respons wordt waargenomen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met donidalorsen. *In-vitro*-onderzoeken tonen aan dat donidalorsen geen substraat of remmer van transporteiwitten is, geen interactie heeft met actieve

stoffen met hoge plasma-eiwitbinding en geen substraat of remmer/inductor is van cytochroom P450 (CYP)-enzymen. Donidalorsen zal naar verwachting geen geneesmiddelinteracties veroorzaken of erdoor beïnvloed worden, gemedieerd door geneesmiddeltransporteiwitten, plasma-eiwitbinding of CYP-enzymen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van donidalorsen bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van donidalorsen te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat donidalorsen/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met donidalorsen moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van dit geneesmiddel op de menselijke vruchtbaarheid. Donidalorsen had geen effect op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkelingstoxiciteit in muismodellen (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Dawnzera heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst waargenomen bijwerkingen (*adverse drug reactions*, ADR's) bij patiënten die werden behandeld met 80 mg donidalorsen elke 4 weken waren reacties op de injectieplaats (24,4%).

##### Tabel met lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in verband met donidalorsen gemeld in klinische onderzoeken worden hieronder in tabelvorm weergegeven.

Alle bijwerkingen worden vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen van donidalorsen**

| Systeem/orgaanklasse                                  | Bijwerking                                 | Frequentie |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Immuunsysteemaandoeningen                             | Overgevoeligheid (waaronder anafylaxie)    | Vaak       |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Reacties op de injectieplaats <sup>a</sup> | Zeer vaak  |
| Onderzoeken                                           | Verhoogd leverenzym <sup>b</sup>           | Zeer vaak  |

<sup>a</sup> Reacties op de injectieplaats zijn onder meer: erytheem, verkleuring, pijn, jeuk, induratie, hematoom, blauwe plekken, exfoliatie, overgevoeligheid en zwelling.

<sup>b</sup> voornamelijk licht, en voornamelijk in alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Overgevoeligheid, waaronder anafylaxie*

In klinische onderzoeken werd een ernstige overgevoeligheidsreactie van anafylaxie gemeld bij één patiënt. Verschijnselen waren onder meer gegeneraliseerde huiduitslag, dyspneu, pijn op de borst en periorale zwelling (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### *Reacties op de injectieplaats*

Tijdens dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken werden reacties op de injectieplaats waargenomen. Alle reacties op de injectieplaats waren niet ernstig, licht tot matig in ernst en verdwenen over het algemeen na verloop van tijd. Bij sommige patiënten hielden de reacties op de injectieplaats, zoals erytheem op de injectieplaats, jeuk op de injectieplaats en verkleuring van de injectieplaats, 2 of meer dagen aan. Bij één patiënt die in overeenstemming met het protocol hogere dan geëtiketteerde doseringen kreeg, leidde verkleuring van de injectieplaats tot permanente stopzetting van de behandeling.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van donidalorsen werd beoordeeld in een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek in een subgroep van 7 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar. Het veiligheidsprofiel bij deze adolescente patiënten was vergelijkbaar met het profiel dat werd waargenomen bij volwassen patiënten.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen informatie beschikbaar om mogelijke klachten en verschijnselen van overdosering te bepalen. Als er verschijnselen optreden, wordt symptomatische behandeling aanbevolen. Er is geen antidotum beschikbaar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige hematologische middelen, geneesmiddelen die worden gebruikt bij hereditair angio-oedeem, ATC-code: B06AC09.

#### Werkingsmechanisme

Donidalorsen is een 2'-O-methoxyethyl-gemodificeerd antisense oligonucleotide (ASO) geconjugeerd aan een triantennair N-acetylgalactosamine (GalNAc<sub>3</sub>)-gedeelte dat ribonuclease H1 (RNase H1)-gemedieerde degradatie van prekallikreïne (PKK) mRNA veroorzaakt door zich selectief te binden aan PKK-mRNA, wat resulteert in verminderde productie van PKK-eiwitten. PKK is een pro-enzym voor plasmakallikreïne, wat resulteert in de afgifte van bradykinine, een krachtige vasodilatator die leidt tot ontsteking en zwelling in HAE.

#### Farmacodynamische effecten

In onderzoek 1, een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra bij volwassen en pediatrie patiënten (≥ 12 jaar) met HAE type I of II (zie klinische werkzaamheid en veiligheid hieronder), werd een afname van PKK-concentraties in plasma waargenomen. De gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de baseline tot week 24 in dalconcentraties PKK in plasma duidde op afnames van 73% en 47% na behandeling met respectievelijk donidalorsen 80 mg om de 4 weken en om de 8 weken, vergeleken met 2% in de placebogroep.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Dawnzera voor de preventie van angio-oedeemaanvallen bij patiënten werd onderzocht in onderzoek 1.

##### *Onderzoek 1 – 'OASIS-HAE'*

In onderzoek 1 waren 90 (48 vrouwelijke en 42 mannelijke) volwassen en pediatrie patiënten (≥ 12 jaar) ingeschreven met ten minste 2 door de onderzoeker bevestigde aanvallen tijdens de 8 weken durende inlooperperiode. Zij kregen ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel (*investigational medicinal product*, IMP). Pediatrie patiënten waren 7 adolescenten van 12 jaar en ouder; verder waren er 2 oudere patiënten (≥ 65 jaar) in het onderzoek ingeschreven. 3 patiënten, waarvan 2 adolescenten, hadden een lichaamsgewicht van < 50 kg bij de baseline (zie ook rubriek 5.2). Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar 1 van de 2 groepen om de onderzoeksbehandeling te krijgen, ofwel eenmaal per 4 weken (q4wkn-groep) of eenmaal per 8 weken (q8wkn-groep). Binnen elke groep werden de patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 om Dawnzera 80 mg of een overeenkomende hoeveelheid placebo te krijgen. De 2 met placebo behandelde groepen werden gecombineerd voor analyse. Patiënten moesten vóór inschrijving in het onderzoek stoppen met andere profylactische HAE-geneesmiddelen; alle patiënten mochten echter noodmedicatie gebruiken voor de behandeling van doorbraakaanvallen van HAE.

Over het geheel genomen had 93% van de patiënten HAE type I en 7% had HAE type II. Een voorgeschiedenis van laryngeale angio-oedeem-aanvallen werd gemeld bij 52% van de patiënten, en 18% van de patiënten onderging profylactische behandeling voorafgaand aan inschrijving. Het gemiddelde HAE-aanvalspercentage tijdens de prospectieve inlooperperiode (aanvalspercentage bij de baseline) was 3,33 (SD 2,086) aanvallen/4 weken en een aanvalspercentage van > 2 aanvallen/4 weken werd waargenomen bij 69% van de patiënten over het geheel genomen.

Toediening van donidalorsen om de 4 of 8 weken leidde tot statistisch significante verminderingen in het HAE-aanvalspercentage (aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen per 4 weken) in vergelijking met placebo. Een aanhoudende respons op donidalorsen met gemiddelde afnames ten

opzichte van de baseline in het HAE-aanvalspercentage werd waargenomen gedurende de hele behandelingsperiode in de Dawnzera-behandelingsgroepen.

**Tabel 3: Resultaten van primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten (volledige analyseset)**

| Eindpuntstatistieken                                                                                    | Placebo<br>(N = 22)  | Dawnzera 80 mg<br>q4wkn<br>(N = 45) | Dawnzera 80 mg<br>q8wkn<br>(N = 23) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>HAE-aanvalspercentage per 4 weken vanaf de baseline tot week 24*</b>                                 |                      |                                     |                                     |
| LS gemiddeld (95%-BI) aanvalspercentage                                                                 | 2,26<br>(1,66; 3,09) | 0,44<br>(0,27; 0,73)                | 1,02<br>(0,65; 1,59)                |
| % afname (95%-BI) ten opzichte van placebo                                                              |                      | -81<br>(-89; -65)                   | -55<br>(-74; -22)                   |
| Wald chi-kwadraat p-waarde                                                                              |                      | < 0,001 <sup>‡</sup>                | 0,004 <sup>‡</sup>                  |
| <b>HAE-aanvalspercentage per 4 weken van week 4 tot week 24</b>                                         |                      |                                     |                                     |
| LS gemiddeld (95%-BI) aanvalspercentage vanaf de tweede dosis (week 4)                                  | 2,25<br>(1,59; 3,18) | 0,30<br>(0,15; 0,58)                | 0,90<br>(0,53; 1,52)                |
| % afname (95%-BI) ten opzichte van placebo vanaf de tweede dosis (week 4)                               |                      | -87<br>(-94; -72)                   | -60<br>(-79; -25)                   |
| Wald chi-kwadraat p-waarde                                                                              |                      | < 0,001 <sup>‡</sup>                | 0,004 <sup>‡</sup>                  |
| <b>Matig of ernstig<sup>†</sup> HAE-aanvalspercentage per 4 weken van week 4 tot week 24</b>            |                      |                                     |                                     |
| LS gemiddeld (95%-BI) matig of ernstig aanvalspercentage vanaf de tweede dosis (week 4)                 | 1,15<br>(0,72; 1,83) | 0,12<br>(0,04; 0,35)                | 0,68<br>(0,37; 1,23)                |
| % afname (95%-BI) ten opzichte van placebo vanaf de tweede dosis (week 4)                               |                      | -89<br>(-97; -66)                   | -41<br>(-72; 26)                    |
| Wald chi-kwadraat p-waarde                                                                              |                      | < 0,001 <sup>‡</sup>                | NS                                  |
| <b>HAE-aanvallen per 4 weken waarvoor acute behandeling nodig is van week 4 tot week 24</b>             |                      |                                     |                                     |
| LS gemiddelde (95%-BI) HAE-aanvallen waarvoor acute behandeling nodig is vanaf de tweede dosis (week 4) | 1,80<br>(1,23; 2,62) | 0,15<br>(0,06; 0,39)                | 0,59<br>(0,31; 1,15)                |
| % afname (95%-BI) ten opzichte van placebo vanaf de tweede dosis (week 4)                               |                      | -92<br>(-97; -77)                   | -67<br>(-85; -29)                   |
| Wald chi-kwadraat p-waarde                                                                              |                      | < 0,001 <sup>‡</sup>                | 0,004 <sup>‡</sup>                  |

BI = betrouwbaarheidsinterval; HAE = hereditair angio-oedeem; LS = kleinste kwadraat; N = aantal patiënten in de specifieke behandelingsgroep; NS = niet statistisch significant; q4wkn = elke 4 weken; q8wkn = elke 8 weken.

\* Primair werkzaamheidseindpunt = vergelijking van het tijdgenormaliseerde aantal door de onderzoeker bevestigde HAE-aanvallen per 4 weken vanaf de baseline tot week 24 tussen de Dawnzera 80 mg q4wkn-groep en de placebogroep.

<sup>†</sup> Matig: lichte tot matige beperking van activiteit, enige hulp nodig; ernstig: duidelijke beperking van activiteit, hulp nodig.

<sup>‡</sup> Statistisch significant.



Voor 4 adolescente patiënten (van 12 tot 17 jaar) in de q4wkn-groep werd een afname van 97,1% (95%-BI: -106,26%; -88,01%) ten opzichte van de baseline (inlooperperiode) waargenomen in het tijdsgenormaliseerde HAE-aanvalspercentage (per 4 weken) van week 0 tot week 24.

Aanvullende vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten voor het onderzoek omvatten het percentage patiënten dat reageerde op IMP en het percentage patiënten met goed gecontroleerde angio-oedeem-activiteit. Het percentage patiënten met een afname van  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$ ,  $\geq 90\%$  en  $100\%$  (aanvalsvrij) ten opzichte van de baseline in HAE-aanvalpercentage van week 4 tot week 24 in de Dawnzera-behandelingsgroep was respectievelijk 93%, 82%, 62% en 53% in de groep met 80 mg q4wkn en 83%, 65%, 48% en 35% in de groep met 80 mg q8wkn, vergeleken met 27%, 18%, 9% en 9% in de placebogroep.

Het aantal patiënten met een goed gecontroleerde ziekte in week 24 in de Dawnzera-behandelingsgroep op basis van de *Angioedema Control Test* (AECT)-score  $\geq 10$  in week 24 was 41 (91%) in de 80 mg q4wkn-groep en 17 (74%) in de 80 mg q8wkn-groep, vergeleken met 9 (41%) in de placebogroep.

#### Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Ten opzichte van placebo werd een verbetering waargenomen voor de Dawnzera-behandelingsgroepen in de totale score op de Angio-oedeem *Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL). Een vermindering van 6 punten wordt beschouwd als een klinisch betekenisvolle verbetering. Voor de totale AE-QoL-score in week 24 was de kleinste kwadraatgemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in de Dawnzera-behandelingsgroep -24,8 en -19,9 voor respectievelijk de 80 mg q4wkn-groep ( $p < 0,001$ ) en de 80 mg q8wkn-groep, vergeleken met -6,2 in de placebogroep.

#### *Onderzoek 2 – 'OASISplus'*

In totaal kregen 147 volwassen en pediatrische patiënten ( $\geq 12$  jaar) met HAE type I of II ten minste 1 dosis Dawnzera in een open-label uitbreidingsonderzoek (onderzoek 2) gedurende maximaal 3 jaar. Hiervan werden 83 patiënten eerder behandeld met Dawnzera of placebo in onderzoek 1 en deze patiënten werden opgenomen in de rollover-groep. Niet-rollover-patiënten ( $n = 64$ ) moesten hun eerdere profylactische behandeling voor HAE (berotralstat, C1-esteraseremmers of lanadelumab) blijven gebruiken tijdens de inlooperperiode volgens de aanbevolen behandelingsschema's op basis van de halfwaardetijd van de individuele geneesmiddelen (zie rubriek 4.2).

#### Rollover-groep open-label verlenging (Onderzoek 1 rollover-patiënten, $n = 83$ )

Na 52 weken behandeling met Dawnzera vertoonden patiënten een aanhoudende gemiddelde afname van 93% in het HAE-aanvalspercentage vergeleken met de baseline (0,22 vs. 3,42 aanvallen/4 weken), met goed gecontroleerde ziekte volgens AECT, die toenam van 20,3% tot 91,3% in de q4wkn-groep en van 41,7% tot 100% in de q8wkn-groep. Daarnaast waren er verbeteringen in AE-QoL-scores in week 24.

#### Niet-rollovergroep (patiënten die eerder zijn behandeld met andere langdurige HAE-profylactica, $n = 64$ )

Tijdens de overstap van lanadelumab, berotralstat of C1-esteraseremmer naar Dawnzera werd geen toename in HAE-aanvalspercentage waargenomen, met een gemiddelde afname van 66,1% (95%-BI -79,69, -52,55) in week 52, waarbij de algehele ziektecontrole door AECT verbeterde van 66,7% tot 93,0% in week 16 en de AE-QoL-scores betekenisvolle afnames vertoonden in alle groepen.

#### *Onderzoek 3 – fase 2-onderzoek met patiënten met HAE-nC1INH*

Het fase 2-onderzoek 3 had een open-labelgroep voor patiënten met HAE-nC1INH. In dit onderzoek waren 3 volwassen patiënten ingeschreven die maximaal 16 weken lang elke 4 weken donidalorsen 80 mg kregen. Geen van deze patiënten had een vastgestelde mutatie in de factor XII, het plasminogeen of het angiotensinogeen-1-gen en maar één patiënt had een positieve familiegeschiedenis.

Voor de 3 HAE-nC1INH-patiënten was er een algehele afname van 76% in HAE-aanvalspercentage tijdens de behandelingsperiode. De afname in het gemiddelde HAE-aanvalspercentage was van 4,23 aanvallen/4 weken tijdens de inlooperperiode tot 1,52 aanvallen/4 weken vanaf de baseline tot week 16. Eén patiënt was van week 1 tot het einde van de behandeling vrij van aanvallen. Tegelijkertijd verbeterde de kwaliteit van leven.

Een afname in door de onderzoeker bevestigd maandelijks aanvalspercentage van angio-oedeem werd waargenomen bij alle drie de ingeschreven patiënten met HAE met normale functionele en antigene C1-inhibitor na maandelijks toediening van 80 mg donidalorsen.

### Immunogeniciteit

Antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies* – ADA) werden vaak gedetecteerd. ADA had geen invloed op maximale plasmaconcentraties, maar verhoogde dal-plasmaconcentraties. Er werd geen bewijs van ADA-impact op farmacodynamiek, werkzaamheid of veiligheid waargenomen, maar de beschikbare gegevens zijn te beperkt om definitieve conclusies te trekken.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Dawnzera in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van hereditair angio-oedeem voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem. Zie rubriek 4.2.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van donidalorsen werden geëvalueerd na subcutane toediening van meerdere doses elke 4 weken bij gezonde proefpersonen en elke 4 weken of elke 8 weken bij patiënten met HAE.

Blootstelling aan donidalorsen (gebied onder de plasmaconcentratietijdcurve [AUC]) nam toe op een dosisafhankelijke manier na subcutane doses variërend van 20 tot 80 mg bij gezonde vrijwilligers, maar was groter dan dosisproportioneel over het gehele dosisbereik.

Populatieschattingen (geometrisch gemiddelde) van de steady-state maximale plasmaconcentratie ( $C_{max,ss}$ ), dal-plasmaconcentratie ( $C_{dal,ss}$ ) en het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve over het doseringsinterval ( $AUC_{\tau,ss}$ ) worden weergegeven in tabel 4. Er werd geen accumulatie van de  $C_{max}$  en AUC van donidalorsen waargenomen in plasma na herhaalde dosering elke 4 weken.

**Tabel 4: Samenvatting van gesimuleerde farmacokinetische parameters uit populatie-analyse van farmacokinetiek na dosering van donidalorsen 80 mg q4wkn of 80 mg q8wkn bij patiënten met HAE bij steady state**

| Farmacokinetische parameters<br>(geometrisch gemiddelde) | Donidalorsen |             |
|----------------------------------------------------------|--------------|-------------|
|                                                          | 80 mg q4wkn  | 80 mg q8wkn |
| $C_{max,ss}$ (ng/ml)                                     | 417          | 416         |
| $C_{dal,ss}$ (ng/ml)                                     | 0,755        | 0,255       |
| $AUC_{\tau,ss}$ (ng·u/ml)                                | 5 240        | 5 210       |

$AUC_{\tau,ss}$  = gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve over het doseringsinterval bij steady-state;  $C_{max,ss}$  = maximale plasmaconcentratie bij steady state;  $C_{dal,ss}$  = dalplasmaconcentratie bij steady state; q4wkn = elke 4 weken; q8wkn = elke 8 weken.

### Absorptie

Na subcutane toediening wordt donidalorsen geabsorbeerd met de tijd tot maximale plasmaconcentratie van ongeveer 2,5 uur na de dosis, op basis van populatieschattingen.

### Distributie

Donidalorsen zal zich naar verwachting primair verspreiden naar de lever en de renale cortex na subcutane toediening. De populatieschatting van het distributievolume voor het centrale (V<sub>c</sub>/F) en perifere (V<sub>p</sub>/F) compartiment was respectievelijk 69,8 l en 1 840 l. Donidalorsen is *in vitro* sterk gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (> 98% gebonden).

### Biotransformatie

Donidalorsen wordt in de lever gemetaboliseerd door endo- en exonucleasen tot korte oligonucleotidefragmenten van verschillende grootte.

### Eliminatie

De populatieschatting van de terminale eliminatiehalfwaardetijd van donidalorsen bij een gemiddelde patiënt met HAE is ongeveer 1 maand.

De gemiddelde fractie onveranderd ASO die binnen 24 uur in de urine werd uitgescheiden, was minder dan 1% van de toegediende dosis bij gezonde proefpersonen. *Linker*-gerelateerde metabolieten worden minimaal vrijgegeven aan de bloedsomloop en vervolgens snel uitgescheiden in de urine of ontlasting.

### Speciale patiëntpopulaties

Farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyses toonden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek of farmacodynamiek van donidalorsen op basis van leeftijd (12 tot 74 jaar), geslacht, lichte nierinsufficiëntie (eGFR  $\geq$  60 tot 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), of lichte leverinsufficiëntie (totaalbilirubine  $\leq$  1  $\times$  ULN en ASAT  $>$  1  $\times$  ULN, of totaalbilirubine  $>$  1 tot 1,5  $\times$  ULN en enige ASAT). Met betrekking tot lichaamsgewicht waren donidalorsen AUC-voorspelde waarden  $>$  17.500 ng·u/ml voor het gewichtsbereik 30-40 kg,  $>$  10.000 ng·u/ml voor 40-50 kg en ongeveer 10.000 ng·u/ml voor 50-60 kg. De overeenkomstige waarden voor patiënten met een lichaamsgewicht van  $>$  60 kg waren  $<$  7500 ng·u/ml. Donidalorsen is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, eindstadium nierfalen of een matige of ernstige leverfunctiestoornis.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

### Carcinogeniteit

In een 6 maanden durend carcinogeniteitsonderzoek bij transgene (Tg.rasH2) muizen leidde subcutane toediening van donidalorsen (5, 10, 20 of 60 mg/kg) of een knaagdierspecifiek surrogaat (10 mg/kg) eenmaal per 2 weken niet tot een toename van kwaadaardige tumoren, wat wijst op een gebrek aan carcinogeen risico bij de mens.

## Genotoxiciteit

Donidalorsen was negatief voor genotoxiciteit bij *in-vitro*-testen (bacteriële omgekeerde mutatie, chromosomale aberratie in Chinese hamsterlongcellen) en tijdens *in-vivo*-testen (beenmergmicronucleus bij muizen).

## Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Subcutane toediening van donidalorsen (0, 5, 10 of 20 mg/kg/week) of een knaagdieractieve remmer van PKK (5 mg/kg/week) aan muizen om de dag gedurende de zwangerschap en wekelijks gedurende de borstvoeding gaf geen nadelige effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling.

In het pre- en postnatale ontwikkelingsonderzoek met muizen namen de concentraties van donidalorsen in moedermelk van zogende muizen op een dosisafhankelijke manier toe bij doses van  $\geq 10$  mg/kg/week, maar deze concentraties van donidalorsen in moedermelk waren  $> 3\ 000$  maal lager dan de waargenomen weefselconcentraties. Hoewel donidalorsen werd gedetecteerd in de moedermelk van het moederdier, werd systemische blootstelling bij jongen niet verwacht vanwege het gebrek aan orale absorptie van donidalorsen.

In dierstudies leidde toediening van donidalorsen of een farmacologisch actief knaagdierspecifiek surrogaat in een gecombineerd onderzoek naar vruchtbaarheid en embryofetale ontwikkeling bij muizen niet tot effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of embryofetale ontwikkeling.

Subcutane toediening van donidalorsen (0, 1, 4 of 10 mg/kg/week) of een knaagdieractieve remmer van prekallikreïne (PKK) (4 mg/kg/week) aan mannelijke en vrouwelijke muizen wekelijks, vóór en tijdens de paring, en om de andere dag bij vrouwtjes gedurende de hele periode van organogenese, leidde niet tot nadelige effecten op de vruchtbaarheid, zwangerschap of embryofetale ontwikkeling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumdiwaterstoffosfaat (E 339)  
Dinatriumwaterstoffosfaat (E 339)  
Natriumchloride  
Water voor injecties  
Zoutzuur (E 507) (voor pH-aanpassing)  
Natriumhydroxide (E 524) (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Dawnzera kan in de oorspronkelijke verpakking bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard gedurende één periode van maximaal 6 weken, maar niet na de vervaldatum.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).  
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,8 ml steriele oplossing in een type I glazen spuit voor eenmalig gebruik met een roestvrijstalen vastgezette naald, harde naaldbescherming en gesiliconiseerde chloorbutylelastomeer zuigerstop. De gevulde primaire verpakking en een pen zijn gemonteerd op een voorgevulde pen, die is geëtiketteerd en verpakt in een ondoorzichtige doos met tussenschot om de voorgevulde pen te bevestigen en te beschermen tegen licht.

Verpakkingsgrootte van één voorgevulde pen.

Verpakkingsgrootte van drie voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voorafgaand aan de start moeten patiënten en/of verzorgers worden getraind in de juiste bereiding en toediening van Dawnzera (zie de gebruiksinstructies).

- De voorgevulde pen met één dosis moet 30 minuten vóór de injectie uit de koelkast worden gehaald om op kamertemperatuur te komen. Er mogen geen andere verwarmingsmethoden worden gebruikt.
- De voorgevulde pen moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. De oplossing moet er helder en kleurloos tot geel uitzien. De oplossing mag niet worden geïnjecteerd als deze bevroren lijkt te zijn. De voorgevulde pen mag niet worden gebruikt als er vóór toediening troebelheid, deeltjes of verkleuring wordt waargenomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Dawnzera 80 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
donidalorsen

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde pen bevat 80 mg donidalorsen (als donidalorsen-natrium) in 0,8 ml oplossing

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumdiwaterstoffosfaat (E 339), dinatriumwaterstoffosfaat (E 339), natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur (E 507), natriumhydroxide (E 524). Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde pen

3 voorgevulde pennen

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.  
Subcutaan gebruik.

Hier openen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Kan maximaal 6 weken bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard.

Weggooidatum: \_\_\_\_\_

Bewaar de voorgevulde pen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/2001/001 (verpakking met één pen)

EU/1/25/2001/002 (verpakking met drie pennen)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Dawnzera

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN

NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Dawnzera 80 mg injectie  
donidalorsen  
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,8 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Dawnzera 80 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen donidalorsen**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Dawnzera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Dawnzera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dawnzera is een soort geneesmiddel dat een antisense oligonucleotideremmer wordt genoemd. Dawnzera bevat de werkzame stof donidalorsen. Het wordt gebruikt bij patiënten van 12 jaar en ouder met erfelijk angio-oedeem (HAE) om aanvallen van angio-oedeem te voorkomen.

HAE is een erfelijke ziekte. Het bloed bevat niet genoeg van een eiwit dat een C1-remmer wordt genoemd of de C1-remmer werkt niet goed. Daardoor zit er te veel van de stof kallikreïne in het plasma (plasma is de bloedvloeistof die uw bloedcellen door uw lichaam vervoert). Deze plasma-kallikreïne maakt vervolgens grotere hoeveelheden aan van een stof die bradykinine heet en die in uw bloedbaan terechtkomt. Veel bradykinine zorgt ervoor dat bloedvaten verwijden en vocht lekken in het weefsel eromheen. Dit veroorzaakt de zwellingsaanvallen waar mensen met HAE last van hebben. Klachten zijn onder meer maagpijn en zwelling van de handen en voeten, gezicht, oogleden, lippen of tong, strottenhoofd (larynx), wat kan zorgen voor ademhalingsproblemen, en zwelling van de geslachtsdelen, maag en darmen.

De werkzame stof in Dawnzera, donidalorsen, blokkeert de werking van plasma-kallikreïne. Dit helpt om de hoeveelheid bradykinine in de bloedbaan te verminderen en klachten van HAE te voorkomen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt. Dawnzera kan ernstige allergische reacties veroorzaken (zie rubriek 4). Heeft u een ernstige allergische reactie op Dawnzera? Dan moet u **meteen** om medische hulp vragen. Verschijnselen zijn onder meer:

- Huiduitslag
- Ademhalingsproblemen
- Benauwd zijn
- Piepende ademhaling
- Zwelling rond de mond
- Snelle hartslag

Dawnzera is niet bedoeld voor gebruik tijdens een acute HAE-aanval. Heeft u een doorbraakaanval van HAE? Dan moet u uw gewone noodmedicatie gebruiken om deze te behandelen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dawnzera wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar. Het is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Dawnzera nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is niet bekend dat Dawnzera invloed heeft op andere geneesmiddelen. Of dat Dawnzera door andere geneesmiddelen wordt beïnvloed.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is weinig informatie over de veiligheid van Dawnzera tijdens zwangerschap en borstvoeding. Uit voorzorg is het beter om donidalorsen niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Dit geneesmiddel kan in de moedermelk komen. Het is niet bekend of dit geneesmiddel invloed kan hebben op uw baby. Uw arts zal met u bespreken of u moet stoppen met dit geneesmiddel terwijl u borstvoeding geeft, of dat u moet stoppen met borstvoeding.

Uw arts zal de risico's en voordelen van het gebruik van dit geneesmiddel met u bespreken.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geen of heel weinig invloed op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken.

### **Dawnzera bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde pen, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dawnzera is een oplossing die wordt geleverd in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik voor injectie.

### **Hoeveel Dawnzera moet u gebruiken?**

De aanbevolen dosis is 1 voorgevulde pen 1 keer per maand. Heeft u lange tijd geen aanval gehad? Dan kan uw arts de dosis veranderen in één pen om de 2 maanden.

### **Hoe moet u Dawnzera injecteren?**

Uw behandeling wordt gestart door en staat onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de zorg voor patiënten met HAE. U of een verzorger kan dit geneesmiddel zelf injecteren na de juiste training. Een arts, apotheker of verpleegkundige moet u laten zien hoe u Dawnzera op de juiste manier bereidt en injecteert voordat u het voor het eerst gebruikt. Injecteer uzelf of iemand anders niet voordat u getraind bent om het geneesmiddel te injecteren.

**Als u Dawnzera zelf injecteert of als uw verzorger het injecteert, moet u of uw verzorger de precieze uitleg in de 'Gebruiksaanwijzingen' heel goed lezen en opvolgen.**

- Dawnzera moet onder de huid worden geïnjecteerd (subcutane injectie).
- **Niet** injecteren
  - Binnen 5 cm van de navel.
  - In huid die gevoelig, gekneusd, rood, hard, geïnfecteerd of verkleurd is.
  - In littekens of beschadigde huid.
- Steek de naald in het vetweefsel van de buik, de voorkant van de dij of de achterkant van de bovenarm.
- Injecties aan de achterkant van de bovenarm mogen alleen door verzorgers worden gegeven.
- Injecteer het geneesmiddel elke keer op een andere plaats.
- Gebruik elke voorgevulde pen met Dawnzera maar 1 keer.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u te veel Dawnzera heeft gebruikt.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Gebruik de gemiste dosis zodra u eraan denkt. Daarna gaat u verder met het gebruik volgens de voorgeschreven doseringsfrequentie (1 keer per maand of 1 keer per 2 maanden) vanaf de datum van de meest recent toegediende dosis.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Het is belangrijk dat u Dawnzera blijft injecteren volgens de aanwijzingen van uw arts. Zelfs als u zich beter voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.



Dit geneesmiddel kan een ernstige allergische reactie veroorzaken (**vaak** voorkomend: komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers). Krijgt u een ernstige allergische reactie? **Vertel dit dan meteen aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.** Verschijnselen zijn onder meer:

- Huiduitslag
- Ademhalingsproblemen
- Benauwd zijn
- Piepende ademhaling
- Zwelling rond uw mond
- Snelle hartslag

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt.

**Zeer vaak** (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Reacties op de plaats waar de injectie wordt gegeven. Verschijnselen zijn bijvoorbeeld roodheid, verandering in huidskleur, pijn, jeuk, verharding, hematoom (bloeding onder de huid op de plaats van de injectie), blauwe plekken, schilfering van de huid, allergische reactie of zwelling.
- Bloedonderzoek toont veranderingen in de lever aan.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Bewaar de voorgevulde pen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

De voorgevulde pen kan bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard voor maximaal 6 weken, maar niet na de houdbaarheidsdatum.

Bewaart u Dawnzera bij kamertemperatuur? Schrijf dan de weggooidatum op de originele verpakking. De weggooidatum is maximaal 6 weken nadat u het geneesmiddel uit de koelkast heeft gehaald. Deze datum moet worden genoteerd op de originele verpakking in de daarvoor bestemde ruimte voor het bewaren bij kamertemperatuur tot 30 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u het volgende opmerkt:

- Doorzichtige dop ontbreekt of zit niet vast aan de pen.
- De houdbaarheidsdatum (EXP) of weggooidatum is al voorbij.
- Het geneesmiddel ziet er bevroren, troebel of verkleurd uit of bevat deeltjes.
- De voorgevulde pen ziet er beschadigd uit.

Gooi geneesmiddelen niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is donidalorsen. Elke voorgevulde pen bevat 80 mg donidalorsen (als donidalorsen natrium) in 0,8 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumdiwaterstoffsfaat (E 339), dinatriumwaterstoffsfaat (E 339), natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur (E 507) (voor pH-aanpassing), natriumhydroxide (E 524) (voor pH-aanpassing) – zie rubriek 2 'Dawnzera bevat natrium'.

### Hoe ziet Dawnzera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dawnzera is een heldere, kleurloze tot gele oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

Dawnzera is verkrijgbaar als:

- 1 verpakking met 1 voorgevulde pen in een doos
- 1 verpakking met 3 voorgevulde pennen in een doos

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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

#### **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: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical S.A.

Tel: +34 (0) 93 208 1020

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél: +33 (0) 1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor

Sími : +354 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

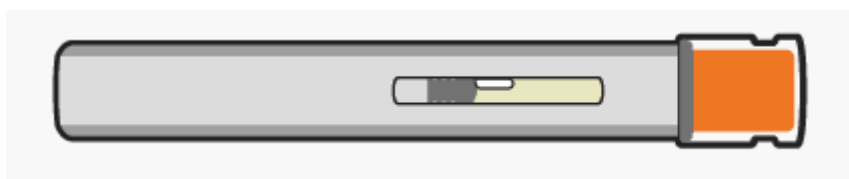
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

## GEBRUIKSAANWIJZINGEN

### Dawnzera 80 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Deze gebruiksaanwijzingen bevatten informatie over het injecteren van **Dawnzera** met de voorgevulde pen.

**Lees deze gebruiksaanwijzingen voordat u uw Dawnzera voorgevulde pen gaat gebruiken en elke keer dat u een nieuwe pen krijgt. Er kan nieuwe informatie zijn.** Deze informatie is geen vervanging van gesprekken met uw zorgverlener over uw medische ziekte of behandeling. Uw zorgverlener moet u of uw verzorger laten zien hoe u of uw verzorger de **Dawnzera** voorgevulde pen op de juiste manier moet gebruiken. Heeft u of uw verzorger vragen? Neem dan contact op met uw zorgverlener.



#### Belangrijke informatie:

- **Dawnzera** wordt alleen onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik).
- Elke voorgevulde pen bevat 1 dosis en kan maar 1 keer worden gebruikt.
- **Verwijder de doorzichtige dop niet** totdat u er klaar voor bent om **Dawnzera** te injecteren (zie stap 5).
- Deel uw voorgevulde pen **niet** met iemand anders.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze beschadigd lijkt.

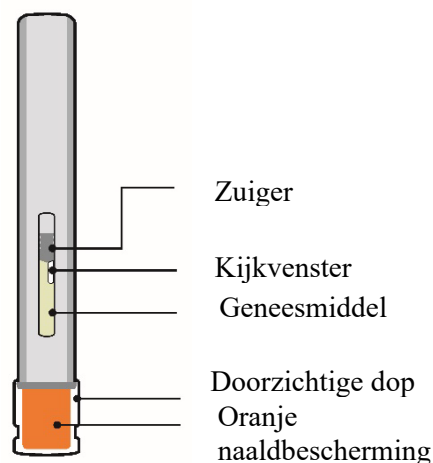
#### Informatie voor het bewaren:

- Bewaar de voorgevulde pen in de originele verpakking in de koelkast tussen 2 °C tot 8 °C.
- De voorgevulde pen kan bij kamertemperatuur tot 30 °C worden bewaard in de originele verpakking voor maximaal 6 weken als dat nodig is.
- Bewaart u Dawnzera bij kamertemperatuur? Schrijf dan de weggooidatum op de originele verpakking. De weggooidatum is maximaal 6 weken nadat u het geneesmiddel uit de koelkast heeft gehaald. De weggooidatum moet worden genoteerd op de originele verpakking in de daarvoor bestemde ruimte voor het bewaren bij kamertemperatuur tot 30 °C.
- Gebruikt u de voorgevulde pen niet binnen 6 weken op kamertemperatuur? Gooi deze dan weg.
- Bewaar de voorgevulde pen in de doos tot u klaar bent voor gebruik.
- Bewaar de voorgevulde pen **niet** met de doorzichtige dop eraf.

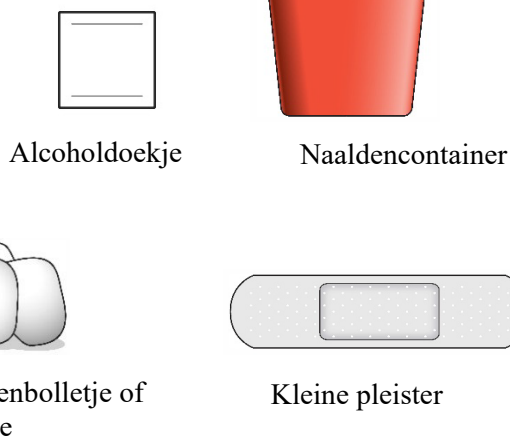
**Houd Dawnzera buiten het zicht en bereik van kinderen.**

## Overzicht Dawnzera

### Voorgevulde pen voor 1 dosis



### Overige benodigdheden (niet meegeleverd)



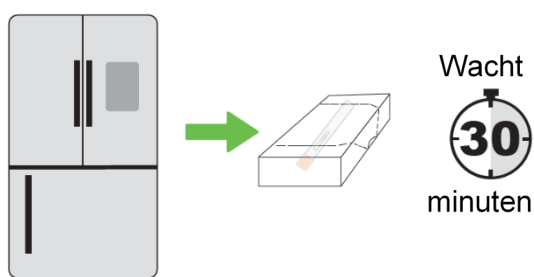
## Voorbereiden op injecteren met Dawnzera

### Stap 1 Uit de koelkast halen

a) Haal de voorgevulde pen uit de koelkast.

b) **Bewaar de voorgevulde pen in de originele verpakking.** Laat de voorgevulde pen 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat u de injectie toedient.

c) Haalt u 1 voorgevulde pen uit een verpakking met 3 pennen uit de koelkast? **Leg dan de overgebleven voorgevulde pennen terug in de koelkast** voor toekomstig gebruik tot u ze nodig heeft.



Probeer het verwarmen **niet** te versnellen met behulp van andere warmtebronnen, zoals een magnetron of heet water.

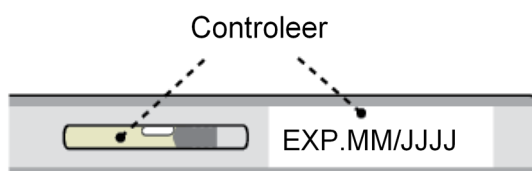
## Stap 2 Het geneesmiddel controleren

**a)** Controleer de houdbaarheidsdatum (EXP) op de pen. Controleer ook de weggooidatum op de originele verpakking als het geneesmiddel bij kamertemperatuur tot 30 °C werd bewaard.

**b)** Controleer het geneesmiddel door het kijkvenster. Het geneesmiddel **Dawnzera** moet helder en kleurloos tot geel zijn. Er mogen geen deeltjes in zitten. Het is normaal om luchtbelletjes in de oplossing te zien.

Gebruik de voorgevulde pen **niet** als:

- De doorzichtige dop ontbreekt of niet vast zit aan de pen.
- De houdbaarheidsdatum (EXP) of weggooidatum al voorbij is.
- Het geneesmiddel er bevroren, troebel of verkleurd uitziet of deeltjes bevat.
- De voorgevulde pen er beschadigd uitziet.



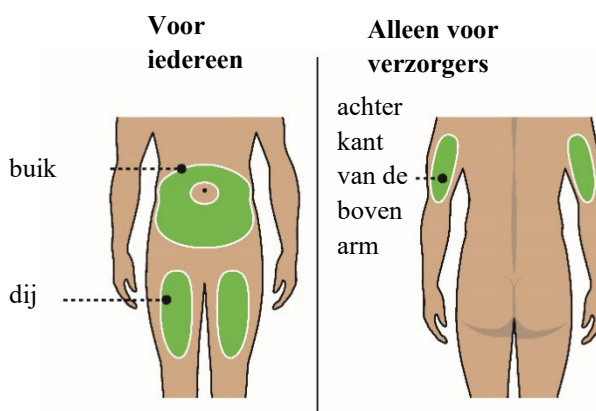
## Stap 3 Kies de injectieplaats

**a)** Kies een injectieplaats op de buik of de voorkant van de dijen.

**b)** Alleen verzorgers mogen de achterkant van de bovenarm kiezen.

**Niet** injecteren:

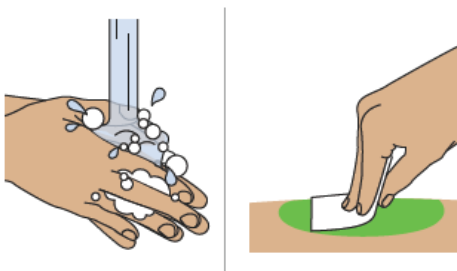
- Binnen 5 cm van de navel.
- In huid die gevoelig, gekneusd, rood, hard, geïnfecteerd of verkleurd is.
- In littekens of beschadigde huid.
- Op dezelfde plaats als de vorige injectie.



## Stap 4 Handen wassen en injectieplaats schoonmaken

**a)** Was uw handen met water en zeep.

**b)** Maak de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje in een cirkelvormige beweging. Laat de huid aan de lucht drogen.



Raak de schoongemaakte huid **niet** aan voordat u injecteert.

## Injecteren van Dawnzera

### Stap 5 De doorzichtige dop verwijderen en weggooien

a) Houd de voorgevulde pen in het midden vast met de doorzichtige dop van u af gericht.

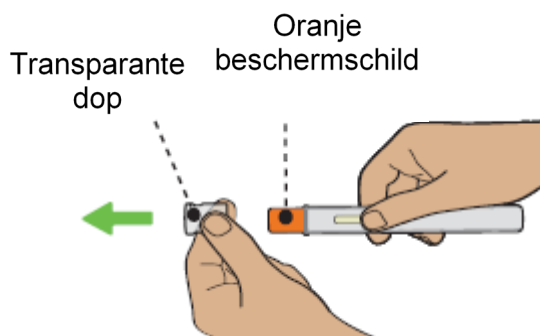
b) Verwijder de doorzichtige dop door deze er recht af te trekken. Draai de dop er **niet** af. De naald bevindt zich in de oranje naaldbescherming.

c) Gooi de doorzichtige dop weg in de afvalbak of naaldencontainer.

Verwijder de dop pas **vlak voordat** u injecteert.

**Plaats de dop niet** terug op de voorgevulde pen.

Duw de oranje naaldbescherming **niet** tegen uw hand of vinger.



### Stap 6 Begin met injecteren

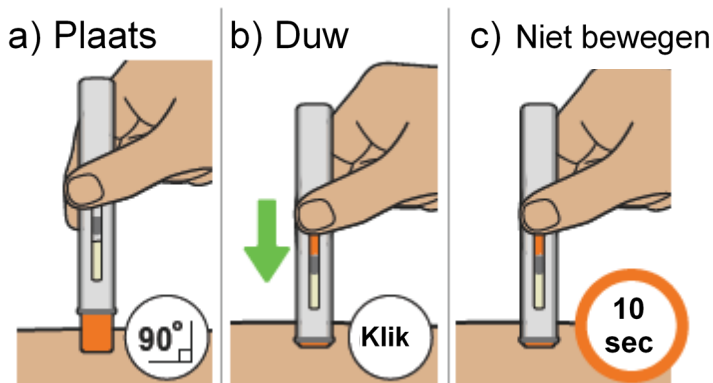
a) Houd de voorgevulde pen in 1 hand. Plaats de oranje naaldbescherming in een hoek van 90 graden tegen uw huid. Zorg ervoor dat u het kijkvenster kunt zien.

b) Duw de voorgevulde pen stevig naar beneden en houd de pen recht tegen de huid. U hoort een klik zodra de injectie begint.

**U kunt een tweede klik horen. Dat is normaal. U bent nog niet klaar.**

c) Houd de voorgevulde pen 10 seconden tegen de huid om er zeker van te zijn dat de volledige dosis is toegediend.

Beweeg de voorgevulde pen **niet** tijdens de injectie. Ook niet draaien of de hoek veranderen tijdens de injectie.



## Stap 7 Injectie afmaken

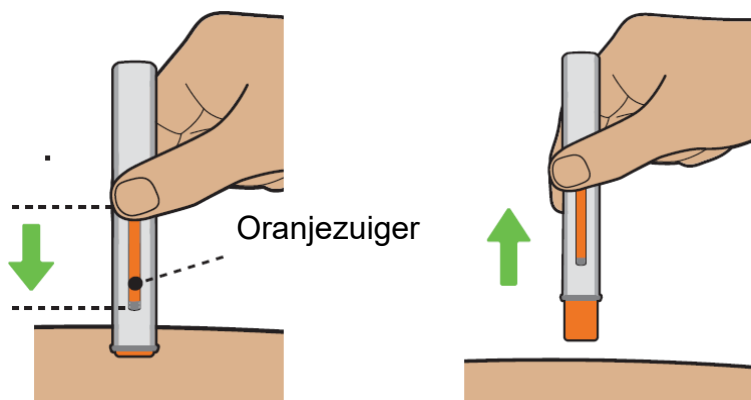
**a)** Controleer of de oranje zuigerstang naar beneden is bewogen en het hele kijkvenster vult. Als de oranje zuigerstang het kijkvenster niet vult, heeft u mogelijk niet de volledige dosis ontvangen. Gebeurt dit of heeft u andere zorgen? Neem dan contact op met uw zorgverlener.

**b)** Verwijder de voorgevulde pen door deze recht omhoog te trekken. Na verwijdering uit de huid wordt de oranje naaldbescherming vastgezet op zijn plaats en wordt de naald bedekt.

**c)** Er kan een beetje bloed of vloeistof te zien zijn op de plaats waar u injecteerde. Dat is normaal.

Druk een watje of gaasje op het gebied als dat nodig is en breng een pleister aan.

Gebruik de voorgevulde pen **niet** opnieuw.



## Dawnzera weggooien

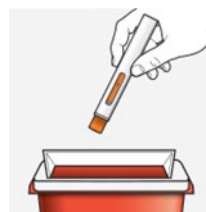
### Stap 8 Gooi de voorgevulde pen weg

**a)** Plaats de gebruikte voorgevulde pen meteen na gebruik in een naaldencontainer.

Gooi de voorgevulde pen **niet** weg bij het huishoudelijk afval.

Gebruik uw gebruikte-naaldencontainer **niet** opnieuw.

Gebruik de voorgevulde pen of de doorzichtige dop **niet** opnieuw.





Als u geen naaldencontainer heeft, kunt u een huishoudbakje gebruiken dat:

- Gemaakt is van een stevig kunststof,
- Kan worden gesloten met een goed sluitend, prikbestendig deksel, zonder dat scherpe voorwerpen erdoorheen kunnen steken,
- Rechtop staat en stevig is tijdens gebruik,
- Niet lekt,
- Een duidelijk label heeft om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de container.

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u de plaatselijke richtlijnen volgen voor de juiste manier om uw naaldencontainer weg te gooien.

Er kunnen lokale wetten zijn over hoe u gebruikte voorgevulde pennen moet weggooien.

Gooi uw gebruikte naaldencontainer **niet** weg bij het huishoudelijk afval. Behalve als uw lokale richtlijnen dit toestaan. Gebruik uw gebruikte-naaldencontainer **niet** opnieuw.