

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dawnzera 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ferdigfylte penn inneholder 80 mg donidalorsen (som donidalorsennatrium) i 0,8 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar, fargeløs til gul oppløsning med en pH på ca. 7,4 og osmolalitet på ca. 290 mOsm/kg.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Dawnzera er indisert for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne pasienter og ungdom som er 12 år og eldre.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandlingen skal initieres under tilsyn av en lege som har erfaring med diagnostisering og behandling av pasienter med HAE.

#### Dosering

Den anbefalte startdosen hos voksne og ungdommer i alderen 12 år og eldre er 80 mg donidalorsen ved subkutan injeksjon én gang i måneden.

Et doseringsintervall på 80 mg én gang annenhver måned kan vurderes hvis pasienten er godt kontrollert (f.eks. anfallsfri) i minst 3 måneder under behandling med Dawnzera.

Basert på de kliniske dataene, ses en gradvis reduksjon i anfallsraten så tidlig som i uke 1 etter den innledende dosen av donidalorsen med en forventet maksimal effekt etter 1 måned.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter med normal C1-INH HAE (nC1- INH) som har vist utilstrekkelig reduksjon i anfall etter 4 måneders behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dawnzera er ikke beregnet for behandling av akutte HAE-anfall (se pkt. 4.4).

#### *Glemt dose*

Hvis en dose glemmes, skal pasienten eller omsorgspersonen instrueres om å administrere dosen så snart som mulig. Deretter skal doseringen gjenopptas med foreskrevet doseringsfrekvens (én gang i måneden eller én gang annenhver måned) fra datoen for den sist administrerte dosen.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering av donidalorsen er nødvendig for pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Dawnzera har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Donidalorsen skal kun brukes hos disse pasientene hvis den forventede kliniske fordelene oppveier risikoen.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering av donidalorsen er nødvendig for pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.

Dawnzera har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom. Donidalorsen skal kun brukes hos disse pasientene hvis den forventede kliniske fordelene oppveier risikoen.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av donidalorsen hos barn i alderen < 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Se pkt. 4.8 og 5.1.

### Bytte fra andre HAE-profylaktiske legemidler

Følgende behandlingsplaner (tabell 1) anbefales for pasienter som endrer sin HAE-profylaktiske behandling fra berotralstat, en C1-esterasehemmer, eller lanadelumab til Dawnzera (se pkt. 5.1).

**Tabell 1: Behandlingsplan for pasienter som bytter fra annen profylaktisk behandling til Dawnzera.**

| Annen profylaktisk behandling | Anbefalt behandlingsplan ved bytte til Dawnzera                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Berotralstat                  | Fortsett å ta nåværende dose av berotralstat i 14 dager etter oppstart av behandling med Dawnzera.    |
| C1-esterasehemmer             | Fortsett å ta aktuell dose av C1-esterasehemmer i 14 dager etter oppstart av behandling med Dawnzera. |
| Lanadelumab                   | Administrer siste dose med lanadelumab 14 dager før oppstart av behandling med Dawnzera.              |

### Administrasjonsmåte

Dawnzera er kun beregnet for subkutan bruk.

Dawnzera skal administreres som en subkutan injeksjon i magen, øvre del av låret, eller kun for omsorgspersoner, på baksiden av overarmen. Rotasjon av injeksjonsstedet anbefales.

Dawnzera skal ikke injiseres i områder der huden er øm, blåmerket, rød, hard, infisert eller misfarget.

Etter opplæring i riktig subkutan injeksjonsteknikk, kan pasienten eller en omsorgsperson injisere Dawnzera hvis legen vurderer det som hensiktsmessig. Omfattende instruksjoner for administrering med den ferdigfylte pennen finnes i pakningsvedlegget og i bruksanvisningen.

For ytterligere instruksjoner om klargjøring og spesielle forholdsregler for håndtering, se pkt. 6.6.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Overfølsomhet, inkludert anafylaksi

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi er observert (se pkt. 4.8). Ved alvorlig overfølsomhetsreaksjon skal administreringen av donidalorsen stanses umiddelbart, og egnet behandling skal initieres.

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner og instrueres om å straks oppsøke lege og å slutte å bruke donidalorsen hvis det oppstår alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.

##### Generelt

Dawnzera er ikke beregnet for behandling av akutte HAE-anfall. Ved et gjennombruddsanfall av HAE bør individualisert behandling initieres med et godkjent akuttlegemiddel.

Det foreligger begrensede data om bruk av donidalorsen hos HAE-pasienter med HAE-nC1INH (se pkt. 5.1). Pasienter med HAE nC1-INH som har mutasjoner som ikke er assosiert med kallikrein-kinin-systemet (KKS), forventes ikke å respondere på Dawnzera.

Det anbefales å utføre genetisk testing, hvis tilgjengelig, i henhold til gjeldende HAE-retningslinjer og å avbryte behandlingen hvis klinisk respons ikke observeres (se pkt. 4.2 og 5.1).

##### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med donidalorsen. *In vitro*-studier viser at donidalorsen verken er et substrat eller en hemmer av transportører, ikke interagerer med aktive substanser som er sterkt bundet til plasmaproteiner, og verken er et substrat eller en hemmer/induser av cytokrom P450 (CYP)-enzym. Donidalorsen forventes ikke å forårsake eller bli påvirket av interaksjoner mellom legemidler mediert gjennom legemiddeltransportører, plasmaproteinbinding eller CYP-enzym.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av donidalorsen hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av donidalorsen under graviditet.

## Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av donidalorsen/metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med donidalorsen skal avbrytes/avstås fra.

## Fertilitet

Ingen kliniske data om effekten av dette legemidlet på human fertilitet er tilgjengelig. Donidalorsen hadde ingen toksiske effekter på fertilitet eller tidlig embryonal utvikling i musemodeller (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Dawnzera har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst observerte bivirkningene (ADR-er) hos pasienter behandlet med 80 mg donidalorsen hver 4. uke var reaksjoner på injeksjonsstedet (24,4 %).

#### Liste over bivirkninger

Bivirkninger forbundet med donidalorsen, hentet fra kliniske studier, er oppført i tabellen nedenfor. Alle ADR-er er oppført etter organklasser og frekvens; svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2: Bivirkninger av donidalorsen**

| Systemorganklasse                                         | Bivirkning av legemiddel                    | Frekvens      |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|
| Forstyrrelser i immunsystemet                             | Overfølsomhet (inkludert anafylaksi)        | Vanlige       |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>a</sup> | Svært vanlige |
| Undersøkelser                                             | Økt leverenzym <sup>b</sup>                 | Svært vanlige |

<sup>a</sup> Reaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer også: erytem, misfarging, smerte, pruritus, indurasjon, hematom, blåmerker, eksfoliering, overfølsomhet og hevelse.

<sup>b</sup> Hovedsakelig mild, og for det meste i alaninaminotransferase (ALT) og aspartataminotransferase (AST).

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Overfølsomhet, inkludert anafylaksi*

I kliniske studier ble en alvorlig overfølsomhetsreaksjon med anafylaksi rapportert hos én pasient. Symptomer inkludert generalisert utslett, dyspné, brystsmerte og perioral hevelse (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Under dobbeltblinde, placebokontrollerte studier ble det observert reaksjoner på injeksjonsstedet. Alle reaksjoner på injeksjonsstedet var ikke-alvorlige, milde til moderate i alvorlighetsgrad, og gikk som regel over med tiden. Hos noen pasienter vedvarte reaksjoner på injeksjonsstedet, som erytem, kløe og misfarging på injeksjonsstedet, i 2 dager eller mer. Hos én pasient som fikk høyere doser enn angitt i henhold til protokollen, førte misfarging på injeksjonsstedet til permanent seponering av behandlingen.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til donidalorsen ble evaluert i en dobbeltblind placebokontrollert klinisk studie i et undersett av 7 ungdomspasienter i alderen 12 til 17 år. Sikkerhetsprofilen hos disse ungdomspasientene var lik den profilen som ble observert hos voksne pasienter.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon for å identifisere potensielle tegn og symptomer på overdosering. Hvis symptomer skulle oppstå, anbefales symptomatisk behandling. Det finnes ingen tilgjengelig motgift.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, legemidler som brukes i arvelig angioødem, ATC-kode: B06A C09.

### Virkningsmekanisme

Donidalorsen er et 2'-O-metoksyetyl-modifisert antisense-oligonukleotid (ASO) konjugert til en triantenær N-acetylgalaktosamin (GalNAc3)-gruppe, som forårsaker ribonuklease H1 (RNase H1)-mediert nedbrytning av prekallikrein (PKK)-mRNA gjennom selektiv binding til PKK-mRNA, noe som resulterer i redusert produksjon av PKK-protein. PKK er et proenzym for plasmakallikrein, som resulterer i frigjøring av bradykinin, en potent vasodilatator som forårsaker betennelse og hevelse ved HAE.

### Farmakodynamiske effekter

I studie 1, en 24-ukers multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie hos voksne og pediatriske pasienter ( $\geq 12$  år) med HAE 1 eller HAE 2 (se klinisk effekt og sikkerhet nedenfor), ble det observert en reduksjon i plasma PKK-konsentrasjoner. Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til uke 24 i bunnplasmakonsentrasjoner av PKK viste reduksjoner på henholdsvis 73 % og 47 % etter behandling med donidalorsen 80 mg hver 4. uke og hver 8. uke, sammenlignet med 2 % i placebogruppen.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Dawnzera for forebygging av angioødemfall hos pasienter ble studert i studie 1.

## Studie 1- «OASIS-HAE»

Studie 1 inkluderte 90 pasienter (48 kvinner og 42 menn) i voksen- og pediatrik populasjon ( $\geq 12$  år) med minst 2 anfall bekreftet av utprøver i løpet av en 8-ukers innkjøringsperiode, som fikk minst én dose av det eksperimentelle legemidlet (IMP). Pediatriske pasienter var 7 ungdommer i alderen 12 år og eldre. Videre inkluderte studien 2 eldre pasienter ( $\geq 65$  år). 3 pasienter hadde en kroppsvekt på  $< 50$  kg ved baseline, hvorav 2 ungdommer (se også pkt. 5.2). Pasientene ble randomisert i et forhold på 2:1 til 1 av 2 grupper for å motta studiebehandling enten 1 gang hver 4. uke (q4wks-gruppen) eller 1 gang hver 8. uke (q8wks-gruppen). Innenfor hver gruppe ble pasientene randomisert i et forhold på 3:1 for å motta Dawnzera 80 mg eller et samsvarende volum med placebo. De 2 placebobehandlede gruppene ble kombinert for analyse. Pasientene måtte seponere andre profylaktiske HAE-legemidler før de ble inkludert i studien, men alle pasienter fikk lov til å bruke akuttlegemidler for behandling av eventuelle gjennombruddsanfall av HAE.

Totalt hadde 93 % av pasientene HAE 1, og 7 % hadde HAE 2. Historie med laryngealt angioødemfall ble rapportert hos 52 % av pasientene, og 18 % av pasientene fikk profylaktisk behandling før inklusjon. Gjennomsnittlig HAE-anfallsrate under den prospektive innkjøringsperioden (baseline-anfallsrate) var 3,33 (SD 2,086) anfall per 4 uker, og en anfallsrate på  $> 2$  anfall per 4 uker ble observert hos 69 % av pasientene totalt.

Donidalorsen administrert hver 4. eller 8. uke produserte statistisk signifikante reduksjoner i HAE-anfallsraten (antall HAE-anfall bekreftet av utprøver per 4 uker) sammenlignet med placebo. En vedvarende respons på donidalorsen, med gjennomsnittlig reduksjon fra baseline i HAE-anfallsraten, ble observert gjennom hele behandlingsperioden i Dawnzera-behandlingsgruppene.

**Tabell 3: Resultater av primære og sekundære effektendepunkter (fullt analysesett)**

| Endepunktstatistikk                                                                           | Placebo<br>(N = 22)  | Dawnzera 80 mg<br>q4wks<br>(N = 45) | Dawnzera 80 mg<br>q8wks<br>(N = 23) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>HAE-anfallsrate per 4 uker fra baseline til uke 24*</b>                                    |                      |                                     |                                     |
| LS gjennomsnittlig (95 % KI) anfallsrate                                                      | 2,26<br>(1,66; 3,09) | 0,44<br>(0,27; 0,73)                | 1,02<br>(0,65; 1,59)                |
| % reduksjon (95 % KI) i forhold til placebo                                                   |                      | -81<br>(-89; -65)                   | -55<br>(-74; -22)                   |
| Wald chi-kvadrat p-verdi                                                                      |                      | $< 0,001^\ddagger$                  | 0,004 $^\ddagger$                   |
| <b>HAE-anfallsrate per 4 uker fra uke 4 til uke 24</b>                                        |                      |                                     |                                     |
| LS gjennomsnittlig (95 % KI) anfallsrate fra og med andre dose (uke 4)                        | 2,25<br>(1,59; 3,18) | 0,30<br>(0,15; 0,58)                | 0,90<br>(0,53; 1,52)                |
| % reduksjon (95 % KI) i forhold til placebo fra og med andre dose (uke 4)                     |                      | -87<br>(-94; -72)                   | -60<br>(-79; -25)                   |
| Wald chi-kvadrat p-verdi                                                                      |                      | $< 0,001^\ddagger$                  | 0,004 $^\ddagger$                   |
| <b>Moderat eller alvorlig<sup>†</sup> HAE-anfallsrate per 4 uker fra uke 4 til uke 24</b>     |                      |                                     |                                     |
| LS gjennomsnittlig (95 % KI) moderat eller alvorlig anfallsrate fra og med andre dose (uke 4) | 1,15<br>(0,72; 1,83) | 0,12<br>(0,04; 0,35)                | 0,68<br>(0,37; 1,23)                |
| % reduksjon (95 % KI) i forhold til placebo fra og med andre dose (uke 4)                     |                      | -89<br>(-97; -66)                   | -41<br>(-72; 26)                    |
| Wald chi-kvadrat p-verdi                                                                      |                      | $< 0,001^\ddagger$                  | NS                                  |
| <b>HAE-anfall per 4 uker som krever akutt behandling fra uke 4 til uke 24</b>                 |                      |                                     |                                     |

| Endepunktstatistikk                                                                                 | Placebo<br>(N = 22)  | Dawnzera 80 mg<br>q4wks<br>(N = 45) | Dawnzera 80 mg<br>q8wks<br>(N = 23) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| LS gjennomsnittlig (95 % KI)<br>HAE-anfall som krever akutt<br>behandling fra andre dose<br>(uke 4) | 1,80<br>(1,23; 2,62) | 0,15<br>(0,06; 0,39)                | 0,59<br>(0,31; 1,15)                |
| % reduksjon (95 % KI) i<br>forhold til placebo fra og med<br>andre dose (uke 4)                     |                      | -92<br>(-97; -77)                   | -67<br>(-85; -29)                   |
| Wald chi-kvadrat p-verdi                                                                            |                      | < 0,001 <sup>‡</sup>                | 0,004 <sup>‡</sup>                  |

KI = konfidensintervall; HAE = arvelig angioødem; LS = minste kvadrat; N = antall pasienter i den spesifikke behandlingsgruppen; NS = ikke statistisk signifikant; q4wks = hver 4. uke; q8wks = hver 8. uke.

\* Primært effektendepunkt = sammenligning av det tidsnormaliserte antall HAE-anfall bekreftet av utprøver per 4 uker fra baseline til uke 24 mellom Dawnzera 80 mg q4wks-gruppen og placebogruppen.

† Moderat: mild til moderat begrensning i aktivitet, noe assistanse nødvendig; alvorlig: markert begrensning i aktivitet, assistanse påkrevd.

‡ Statistisk signifikant.

For 4 ungdommer (12 til 17 år) i q4wks-gruppen ble det observert en reduksjon på 97,1 % (95 % KI: -106,26 %; -88,01 %) fra baseline (innkjøringsperioden) i den tidsnormaliserte HAE-anfallsraten (per 4 uker) fra uke 0 til uke 24.

Ytterligere forhåndsdefinerte sekundære endepunkter i studien inkluderte andelen respondere på legemidlet under utprøving og prosentandel pasienter med godt kontrollert angioødemaktivitet. Andelen pasienter med  $\geq 50\%$ ,  $\geq 70\%$ ,  $\geq 90\%$  og  $100\%$  (anfallsfri) reduksjon fra baseline i HAE-anfallsrate fra uke 4 til uke 24 i Dawnzera-behandlingsgruppen var henholdsvis 93 %, 82 %, 62 % og 53 % i 80 mg q4wks-gruppen, og 83 %, 65 %, 48 % og 35 %, i 80 mg q8wks-gruppen, sammenlignet med 27 %, 18 %, 9 % og 9 % i placebogruppen.

Antall pasienter med godt kontrollert sykdom i uke 24 i Dawnzera-behandlingsgruppen, basert på Angioedema Control Test (AECT)-score  $\geq 10$  i uke 24, var 41 (91 %) i 80 mg q4wks-gruppen og 17 (74 %) i 80 mg q8wks-gruppen, sammenlignet med 9 (41 %) i placebogruppen.

### Helserelatert livskvalitet

En forbedring ble observert for Dawnzera-behandlingsgrupper sammenlignet med placebo i Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)-totalscore. En reduksjon på 6 poeng anses som en klinisk betydningsfull forbedring. For total AE-QoL-score ved uke 24 var LS-gjennomsnittlig endring fra baseline i Dawnzera-behandlingsgruppen -24,8 og -19,9 for henholdsvis 80 mg q4wks-gruppen ( $p < 0,001$ ) og 80 mg q8wks-gruppen, sammenlignet med -6,2 i placebogruppen.

### Studie 2 – «OASISplus»

Totalt 147 voksne og pediatriske pasienter ( $\geq 12$  år) med HAE 1 eller HAE 2 mottok minst 1 dose Dawnzera i en åpen forlengelsesstudie (studie 2) med en varighet på opptil 3 år. Av disse hadde 83 pasienter tidligere fått behandling med Dawnzera eller placebo i studie 1 og ble inkludert i rollover-gruppen. Ikke-rollover-pasientene ( $n=64$ ) skulle fortsette med sin tidligere profylaktiske HAE-behandling (berotralstat, C1-esterasehemmere eller lanadelumab) i løpet av innkjøringsperioden i henhold til de respektive anbefalte behandlingsskjemaene basert på halveringstiden til de enkelte legemidlene (se pkt. 4.2).

### Rollover-gruppe i åpen forlengelse (studie 1 rollover-pasienter, $n=83$ )

Etter 52 uker med behandling med Dawnzera viste pasientene en vedvarende gjennomsnittlig reduksjon på 93 % i hyppigheten av HAE-anfall sammenlignet med baseline (0,22 vs. 3,42 anfall / 4 uker). Andelen pasienter med godt kontrollert sykdom målt ved AECT, økte fra 20,3 % til 91,3 % i

Q4W-gruppen og fra 41,7 % til 100,0 % i Q8W-gruppen, samtidig som det ble observert forbedringer i AE-QoL score ved uke 24.

*Ikke-rollover-gruppe (pasienter som tidligere fikk annen langtidsprofylaktiske HAE-legemidler, n = 64)*

Under overgangen fra lanadelumab, berotralstat eller C1-esterasehemmer til Dawnzera ble det ikke observert noen økning i hyppigheten av HAE-anfall. De gjennomsnittlige anfallsratene var redusert med 66,1 % (95 % KI: -79,69 til -52,55) ved uke 52. Den generelle sykdomskontrollen, målt ved AECT, økte fra 66,7 % til 93,0 % innen uke 16, og AE-QoL score viste betydelige forbedringer i alle grupper.

*Studie 3 – fase 2-studie inkludert pasienter med HAE-nC1INH*

Fase 2 i studie 3 hadde en åpen arm for pasienter med HAE-nC1INH. Den inkluderte 3 voksne pasienter som fikk donidalorsen 80 mg hver 4. uke i opptil 16 uker. Ingen av disse pasientene hadde en etablert mutasjon i faktor XII, plasminogen eller angiopoietin-1 gen, og bare én hadde en positiv familiehistorikk.

For 3 HAE-nC1-INH-pasientene var det en generell 76 % reduksjon i HAE-anfallsrate i løpet av behandlingsperioden. Reduksjonen i gjennomsnittlig HAE-anfallsrate var fra 4,23 anfall per 4 uker i innkjøringsperioden til 1,52 anfall per 4 uker fra baseline til uke 16. Én pasient ble anfallsfri fra uke 1 til behandlingsslutt. Livskvaliteten forbedret seg samtidig.

En reduksjon i utprøverbekreftet månedlig angioødem anfallsrate ble observert hos alle tre innmeldte pasienter med HAE med normale funksjonelle og antigenspesifikke C1-inhibitornivåer etter månedlig administrering av 80 mg donidalorsen.

Immunogenisitet

Anti-legemiddel-antistoffer (ADA) ble ofte påvist. ADA påvirket ikke maksimale plasmakonsentrasjoner, men førte til økte laveste plasmakonsentrasjoner. det ble ikke observert tegn på at ADA påvirket farmakodynamikk, effekt eller sikkerhet, tilgjengelige data er imidlertid begrensede for å trekke definitive konklusjoner.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Dawnzera i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen for behandling av arvelig angioødem for rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvelig angioødem. Se pkt. 4.2.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

De farmakokinetiske egenskapene til donidalorsen ble evaluert etter subkutan administrering av flere doser hver 4. uke hos friske forsøkspersoner og hver 4. uke eller hver 8. uke hos pasienter med HAE.

Eksposering for donidalorsen (areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven [AUC]) økte doseavhengig etter subkutane doser fra 20 til 80 mg hos friske frivillige, men var mer enn doseproporsjonal over hele doseringsområdet.

Populasjonsestimater (geometrisk gjennomsnitt) for steady-state maksimum plasmakonsentrasjon ( $C_{\max,ss}$ ), laveste plasmakonsentrasjon ( $C_{\text{trough},ss}$ ) og areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven over doseringsintervallet ( $AUC_{\tau,ss}$ ) er presentert i tabell 4. Ingen akkumulering av donidalorsen  $C_{\max}$  og AUC ble observert i plasma etter gjentatt dosering hver 4. uke.

**Tabell 4: Sammendrag av simulerte farmakokinetiske parametere fra populasjonsfarmakokinetisk analyse etter dosering av donidalorsen 80 mg q4wks eller 80 mg q8wks hos pasienter med HAE ved steady-state**

| Farmakokinetiske parametere<br>(geometrisk gjennomsnitt) | Donidalorsen |             |
|----------------------------------------------------------|--------------|-------------|
|                                                          | 80 mg q4wks  | 80 mg q8wks |
| $C_{max,ss}$ (ng/ml)                                     | 417          | 416         |
| $C_{trough,ss}$ (ng/ml)                                  | 0,755        | 0,255       |
| $AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)                                | 5 240        | 5 210       |

$AUC_{\tau,ss}$  = areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven over doseringsintervallet ved steady-state;  
 $C_{max,ss}$  = maksimum plasmakonsentrasjon ved steady-state;  $C_{trough,ss}$  = laveste plasmakonsentrasjon ved steady-state; q4wks = hver 4. uke; q8wks = hver 8. uke.

### Absorpsjon

Etter subkutan administrering absorberes donidalorsen med en tid til maksimum plasmakonsentrasjon på omtrent 2,5 timer etter dose, basert på populasjonsestimater.

### Distribusjon

Donidalorsen forventes å fordele seg primært til lever- og nyrekorteks etter subkutan dosering. Populasjonsestimatet for tilsynelatende distribusjonsvolum for det sentrale ( $V_c/F$ ) og perifere ( $V_p/F$ ) kammeret var henholdsvis 69,8 l og 1 840 l. Donidalorsen binder seg sterkt til humane plasmaproteiner (> 98 % bundet) *in vitro*.

### Biotransformasjon

Donidalorsen metaboliseres av endo- og eksonukleaser til korte oligonukleotidfragmenter av varierende størrelse i leveren.

### Eliminasjon

Populasjonsestimatet for den terminale eliminasjonshalveringstiden til donidalorsen hos en typisk pasient med HAE er omtrent 1 måned.

Gjennomsnittlig fraksjon av uendret ASO eliminert i urin, var mindre enn 1 % av den administrerte dosen hos friske forsøkspersoner innen 24 timer. Linker-relaterte metabolitter frigjøres minimalt til sirkulasjon og skilles deretter raskt ut i urin eller avføring.

### Spesielle populasjoner

Populasjonsanalyser av farmakokinetikk og farmakodynamikk viste ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til donidalorsen basert på alder (12 til 74 år), kroppsvekt, kjønn, lett nedsatt nyrefunksjon ( $eGFR \geq 60$  til  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller lett nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin  $\leq 1 \times$  ULN og ASAT  $> 1 \times$  ULN, eller totalt bilirubin  $> 1$  til  $1,5 \times$  ULN og enhver ASAT). Når det gjelder kroppsvekt, var de predikerte AUC-verdiene for donidalorsen  $> 17\,500$  ng·h/ml for pasienter med kroppsvekt mellom 30–40 kg,  $> 10\,000$  ng·h/ml for 40–50 kg og rundt  $10\,000$  ng·h/ml for 50–60 kg. De tilsvarende verdiene for pasienter med kroppsvekt  $> 60$  kg var  $< 7\,500$  ng·h/ml. Donidalorsen har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresykdom eller moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

### Karsinogenisitet

I en 6-måneders karsinogenitetsstudie hos transgene (Tg.rasH2) mus førte ikke subkutan administrering av donidalorsen (5, 10, 20 eller 60 mg/kg) eller et gnagerspesifikt surrogat (10 mg/kg) én gang hver andre uke til økt forekomst av ondartede svulster, noe som indikerer fravær av karsinogen risiko for mennesker.

### Genotoksisitet

Donidalorsen var negativ for gentoksisitet i *in vitro*-tester (bakteriell revers mutasjon, kromosomavvik i lungeceller fra kinesisk hamster) og *in vivo*-tester (mikrokjernetest i musebeinmarg).

### Graviditet, amming og fertilitet

Subkutan administrering av donidalorsen (0, 5, 10 eller 20 mg/kg/uke) eller en gnageraktiv hemmer av PKK (5 mg/kg/uke) til mus annenhver dag gjennom hele drektigheten og ukentlig gjennom hele diegivingen ga ingen bivirkninger på utviklingen før og etter fødsel.

I studien av pre- og postnatal utvikling hos mus økte konsentrasjonene av donidalorsen i morsmelk fra diegivende mus på en doseavhengig måte ved doser  $\geq 10$  mg/kg/uke, men disse konsentrasjonene av donidalorsen i morsmelk var  $> 3\ 000$  ganger lavere enn observerte vevskonsentrasjoner. Selv om donidalorsen ble oppdaget i morsmelken, var systemisk eksponering hos unger ikke forventet på grunn av mangel på oral absorpsjon av donidalorsen.

I dyrestudier resulterte ikke administrering av donidalorsen eller et farmakologisk aktivt, gnagerspesifikt surrogat i en kombinert fertilitets- og embryo-føtal toksisitetsstudie hos mus til effekter på fertilitet hos hann- og hunnmus eller embryo-føtal utvikling.

Subkutan administrering av donidalorsen (0, 1, 4 eller 10 mg/kg/uke) eller en gnageraktiv hemmer av prekallikrein (PKK) (4 mg/kg/uke) til hann- og hunnmus ukentlig, før og under parring, og deretter annenhver dag hos hunner gjennom hele organogeneseperioden, resulterte ikke i noen negative effekter på fertilitet, drektighet eller embryo- og fosterutvikling.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Natriumdihydrogenfosfat (E 339)  
Dinatriumhydrogenfosfat (E 339)  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker  
Saltsyre (E 507) (for pH-justering)  
Natriumhydroksid (E 524) (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Dawnzera kan oppbevares i originalesken ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 6 uker, men ikke utover utløpsdatoen.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterresken for å beskytte mot lys.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Steril oppløsning på 0,8 ml i en engangssprøyte av type I glass med en kanyle av rustfritt stål, stiv kanylebeskyttelse og stempelpropp av silikonisert klorbutylelastomer. Den fylte primærbeholderen og en penn settes sammen til en ferdigfylt penn, som er merket og pakket i en ugjennomsiktig eske med en skillevegg for å sikre den ferdigfylte pennen og beskytte den mot lys.

##### Pakningsstørrelser

Eske med én ferdigfylt penn.

Eske med tre ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Før oppstart må pasienter og/eller omsorgspersoner få opplæring i riktig klargjøring og administrering av Dawnzera (se bruksanvisningen).

- Den ferdigfylte pennen for enkeltdose skal tas ut av kjøleskapet 30 minutter før injeksjon for å nå romtemperatur. Andre oppvarmingsmetoder skal ikke brukes.
- Den ferdigfylte pennen må inspiseres visuelt før bruk. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til gul. Oppløsningen skal ikke injiseres hvis den ser ut til å være frossen. Den ferdigfylte pennen skal ikke brukes hvis det observeres uklarhet, partikler eller misfarging før administrering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

#### **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

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

#### **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

#### **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

#### **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dawnzera 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
donidalorsen

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte penn inneholder 80 mg donidalorsen (som donidalorsennatrium) i 0,8 ml oppløsning

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumdihydrogenfosfat (E 339), dinatriumhydrogenfosfat (E 339), natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (E 507), natriumhydroksid (E 524). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

3 ferdigfylte penner

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Subkutan bruk.

Åpnes her

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Kan oppbevares i romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på opptil 6 uker.

Kassasjonsdato: \_\_\_\_\_

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/25/2001/001 (pakke med én penn)

EU/1/25/2001/002 (pakke med tre penner)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Dawnzera

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Dawnzera 80 mg injeksjon  
donidalorsen  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,8 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Dawnzera 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn donidalorsen**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Dawnzera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dawnzera
3. Hvordan du bruker Dawnzera
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dawnzera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Dawnzera er og hva det brukes mot**

Dawnzera er en type legemiddel som kalles en antisense-oligonukleotidhemmer som inneholder virkestoffet donidalorsen. Det brukes hos pasienter som er 12 år eller eldre med arvelig angioødem (HAE) for å forhindre angioødemfall.

HAE er en arvelig tilstand der blodet ikke har nok av et protein som kalles «C1-hemmer», eller der C1-hemmeren ikke fungerer som den skal. Dette fører til for mye «plasmakallikrein», som igjen gir høyere nivåer av et stoff som kalles bradykinin i blodet ditt. Høye nivåer av bradykinin fører til at blodårene utvider seg og lekker væske ut i det omkringliggende vevet, noe som fører til hevelsesanfall som ses ved HAE. Symptomene kan omfatte magesmerter og hevelse i hender og føtter, ansikt, øyelokk, lepper eller tunge, strupehode (larynx), som kan gjøre det vanskelig å puste, kjønnsorganer, mage og tarmer.

Virkestoffet i Dawnzera, donidalorsen, blokkerer aktiviteten til plasmakallikrein, noe som bidrar til å redusere mengden bradykinin i blodstrømmen og forebygger symptomer på HAE.

### **2. Hva du må vite før du bruker Dawnzera**

#### **Bruk ikke Dawnzera:**

- dersom du er allergisk overfor donidalorsen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Dawnzera.

Dawnzera kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner (se pkt. 4). Hvis du har en alvorlig allergisk reaksjon mot Dawnzera, oppsøk **øyeblikkelig** akutt legehjelp. Symptomer kan inkludere:

- utslett
- pustevansker
- tetthet i brystet
- hvesing
- hevelse rundt munnen
- hjertebank

Dawnzera er ikke ment å brukes under et akutt HAE-anfall. Hvis du får et gjennombruddsangrep av HAE, bør du bruke din vanlige akuttmedisin for å behandle det.

### **Barn og ungdom**

Dawnzera er ikke anbefalt for barn under 12 år. Det har ikke blitt studert i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Dawnzera**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dawnzera er ikke kjent for å påvirke andre legemidler eller bli påvirket av andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er begrenset informasjon om sikkerheten til Dawnzera under graviditet og amming. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av donidalorsen under graviditet.

Dette legemidlet kan overføres til morsmelk, og det er ikke kjent om dette legemidlet kan påvirke barnet ditt. Legen din vil diskutere med deg om du skal stoppe behandlingen med dette legemidlet mens du ammer, eller om du skal slutte å amme.

Legen din vil diskutere risikoene og fordelene ved bruk av dette legemidlet med deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Dawnzera inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Dawnzera**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dawnzera er en oppløsning som leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk for injeksjon.

### **Hvor mye Dawnzera du skal bruke**

Den anbefalte dosen er én ferdigfylt penn én gang i måneden. Hvis du ikke har hatt et anfall over en lengre periode, kan legen endre dosen til én penn annenhver måned.

### **Hvordan injisere Dawnzera**

Behandlingen vil startes og håndteres under tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med HAE. Du eller en omsorgsperson kan injisere dette legemidlet etter egnet opplæring. En lege, farmasøyt eller sykepleier skal vise deg hvordan du skal klargjøre og injisere Dawnzera før du bruker det for første gang. Ikke injiser deg selv eller noen andre før du har fått opplæring i å injisere legemidlet.

**Hvis du injiserer Dawnzera selv eller hvis en omsorgsperson injiserer det, må du eller omsorgspersonen nøye lese og følge de detaljerte instruksjonene i «Bruksanvisning».**

- Dawnzera skal injiseres under huden (subkutan injeksjon).  
**Ikke injiser**
  - innenfor 5 cm fra navlen.
  - på hud som er øm, blåmerket, rød, hard, infisert eller misfarget.
  - på arr eller skadet hud.
- Før kanylen inn i fettvevet i magen (abdomen), foran på låret eller på baksiden av overarmen.
- Injeksjoner på baksiden av overarmen skal kun gis av omsorgspersoner.
- Injiser legemidlet på et nytt sted hver gang.
- Bruk hver ferdigfylte penn med Dawnzera kun én gang.

#### **Dersom du tar for mye av Dawnzera**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker for mye Dawnzera.

#### **Dersom du har glemt å ta Dawnzera**

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Ta den glemte dosen så snart du husker det. Gjennoppta deretter doseringen slik foreskrevet (én gang i måneden eller én gang annenhver måned) fra datoen for den sist administrerte dosen.

#### **Dersom du avbryter behandling med Dawnzera**

Det er viktig at du fortsetter å injisere Dawnzera som instruert av legen din, selv om du føler deg bedre.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dette legemidlet kan forårsake en alvorlig allergisk reaksjon (**vanlig** frekvens: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer). Hvis du har en alvorlig allergisk reaksjon, **kontakt lege, apotek eller sykepleier umiddelbart**. Symptomer inkluderer:

- utslett
- pustevansker
- tetthet i brystet
- hvesing
- hevelse rundt munnen
- hjertebank

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av de følgende bivirkningene.

#### **Svært vanlige** (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Reaksjoner der injeksjonen gis. Symptomer kan inkludere rødhet, endring i hudfarge, smerte, kløe, hard hud, hematom (blødning under huden på injeksjonsstedet), blåmerker, avskalling av huden, allergisk reaksjon eller hevelse.
- Blodprøver som viser forandringer i leveren.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Dawnzera**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteresken for å beskytte mot lys.

Den ferdigfylte pennen kan oppbevares i romtemperatur (opptil 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 6 uker, men ikke utover utløpsdatoen.

Hvis du oppbevarer Dawnzera ved romtemperatur, skriv kassasjonsdatoen på originalesken. Kassasjonsdatoen er maksimalt 6 uker etter at du har tatt legemidlet ut av kjøleskapet, og den skal noteres på den plassen som er angitt på originalesken for oppbevaring ved romtemperatur opptil 30 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager følgende:

- gjennomiktig lokk mangler eller er ikke festet.
- utløpsdatoen (EXP) eller kassasjonsdatoen har passert.
- legemidlet ser frossent, uklart eller misfarget ut eller inneholder partikler.
- ferdigfylt penn ser ut til å være skadet.

Legemidler skal ikke kastes sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Dawnzera**

- Virkestoff er donidalorsen. Hver ferdigfylt penn inneholder 80 mg donidalorsen (som donidalorsennatrium) i 0,8 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfat (E 339), dinatriumhydrogenfosfat (E 339), natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre (E 507) (for pH-justering), natriumhydroksid (E 524) (for pH-justering) – se avsnitt 2 «Dawnzera inneholder natrium».

### **Hvordan Dawnzera ser ut og innholdet i pakningen**

Dawnzera er en klar, fargeløs til gul injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn.

Dawnzera er tilgjengelig som:

- en enkeltpakning som inneholder én ferdigfylt penn i en eske
- en enkeltpakning som inneholder tre ferdigfylte penn i en eske

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**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

**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

**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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

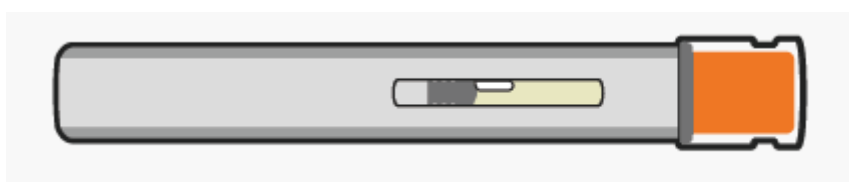
---

## BRUKSANVISNING

### Dawnzera 80 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan du injiserer **Dawnzera** med den ferdigfylte pennen.

**Les denne «Bruksanvisningen» før du begynner å bruke din Dawnzera ferdigfylte penn, og hver gang du får en ny fylling. Det kan være ny informasjon.** Denne informasjonen erstatter ikke samtaler med helsepersonell om din medisinske tilstand eller behandling. Helsepersonell skal vise deg eller din omsorgsperson hvordan du bruker din **Dawnzera** ferdigfylte penn på riktig måte. Hvis du eller din omsorgsperson har spørsmål, snakk med helsepersonell.



#### Viktig informasjon:

- **Dawnzera** injiseres kun under huden (subkutan bruk).
- Hver ferdigfylte penn inneholder 1 enkeltdose og kan kun brukes 1 gang.
- **Ikke** fjern det gjennomsiktige lokket før du er klar til å injisere **Dawnzera** (se trinn 5).
- **Ikke** del den ferdigfylte pennen med noen.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis den ser ut til å være skadet.

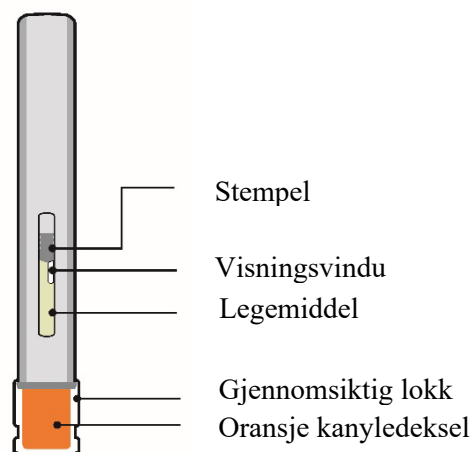
#### Oppbevaringsinformasjon:

- Oppbevar den ferdigfylte pennen i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C i originalesken.
- Ved behov kan den ferdigfylte pennen oppbevares i romtemperatur opptil 30 °C i originalesken, i opptil 6 uker.
- Hvis du oppbevarer Dawnzera i romtemperatur, skriv kassasjonsdatoen på originalesken. Kassasjonsdatoen er maksimalt 6 uker etter at du har tatt legemidlet ut av kjøleskapet, og den skal noteres på den plassen som er angitt på originalesken for oppbevaring ved romtemperatur opptil 30 °C.
- Hvis du ikke bruker den ferdigfylte pennen som oppbevares i romtemperatur innen 6 uker, skal den kastes.
- Oppbevar den ferdigfylte pennen i esken til den skal brukes.
- **Ikke** oppbevar den ferdigfylte pennen hvis det gjennomsiktige lokket er fjernet.

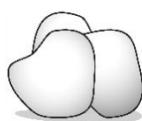
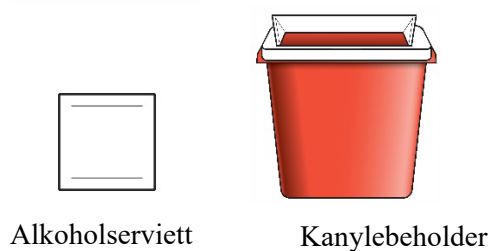
**Dawnzera oppbevares utilgjengelig for barn.**

## Oversikt over Dawnzera

### Ferdigfylt penn med enkeltdose



### Annet utstyr (ikke inkludert)



Bomullsdott eller  
gasbind



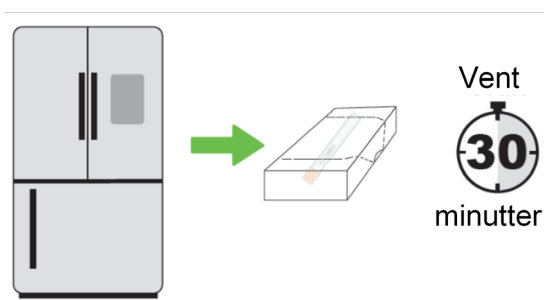
Liten plaster

## Forberedelse for å injisere Dawnzera

### Trinn 1 - Ta ut av kjøleskapet

- a) Ta den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet.
- b) Oppbevar den ferdigfylte pennen i **originalesken** og la den ferdigfylte pennen nå romtemperatur i 30 minutter før injeksjon.
- c) Når én ferdigfylt penn fra en eske med 3 penner tas ut av kjøleskapet, skal **de resterende ferdigfylte pennene legges tilbake i kjøleskapet** til senere bruk inntil de trengs.

**Ikke** prøv å fremskynde oppvarmingsprosessen ved hjelp av andre varmekilder, som mikrobølgeovn eller varmt vann.



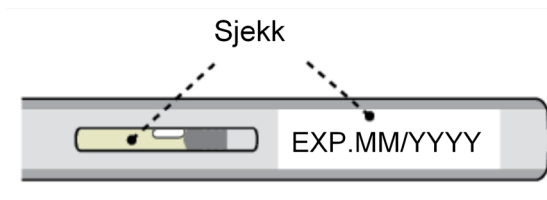
## Trinn - 2 Inspiser legemidlet

**a)** Kontroller utløpsdatoen (EXP) på pennen og kassasjonsdatoen på originalesken også dersom legemidlet ble oppbevart ved romtemperatur opptil 30 °C.

**b)** Kontroller legemidlet gjennom visningsvinduet. Legemidlet **Dawnzera** skal være klart og fargeløst til gult. Det skal ikke inneholde noen partikler. Det er normalt å se luftbobler i oppløsningen.

**Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis:

- Det gjennomsiktige lokket mangler eller ikke er festet.
- utløpsdatoen (EXP) eller kassasjonsdatoen har passert.
- legemidlet ser frossent, uklart, misfarget ut eller inneholder partikler.
- ferdigfylt penn ser ut til å være skadet.



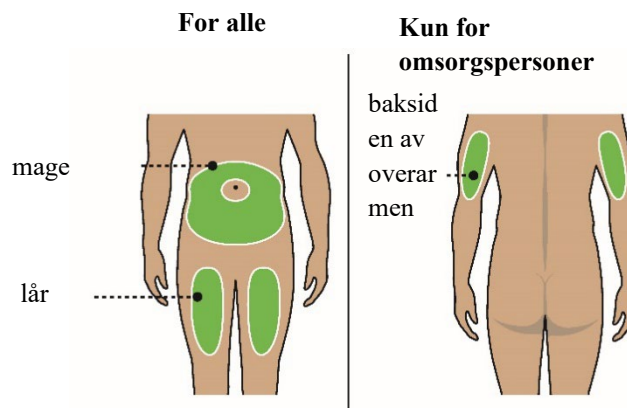
## Trinn 3 - Velg injeksjonssted

**a)** Velg et injeksjonssted på magen eller foran på låret.

**b)** Bare omsorgspersoner kan velge baksiden av overarmen.

**Ikke** injiser

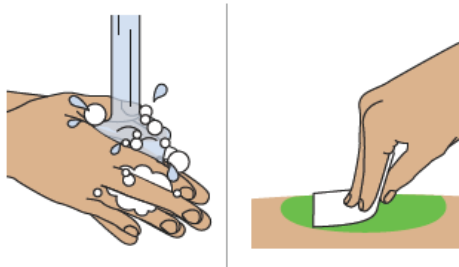
- innenfor 5 cm fra navlen.
- på hud som er øm, blåmerket, rød, hard, infisert eller misfarget.
- på arr eller skadet hud.
- på stedet for forrige injeksjon.



## Trinn 4 - Vask hendene og rengjør injeksjonsstedet

**a)** Vask hendene med såpe og vann.

**b)** Rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett i sirkelbevegelser. La huden lufttørke.



**Ikke** berør den rengjorte huden før injeksjon.

## Injisere Dawnzera

### Trinn 5 - Fjern og kast det gjennomsiktige lokket

a) Hold den ferdigfylte pennen i midten med det gjennomsiktige lokket vendt bort fra deg.

b) Fjern det gjennomsiktige lokket ved å dra det rett av. **Ikke** vri det av. Kanylen er inne i det oransje kanyledekslet.

c) Kast det gjennomsiktige lokket i søppelkassen eller kanylebeholderen.

**Ikke** fjern det gjennomsiktige lokket kun rett før du skal injisere.

**Ikke** sett lokket tilbake på den ferdigfylte pennen.

**Ikke** skyv det oransje kanyledekslet mot hånden eller fingeren.



### Trinn 6 - Start injeksjonen

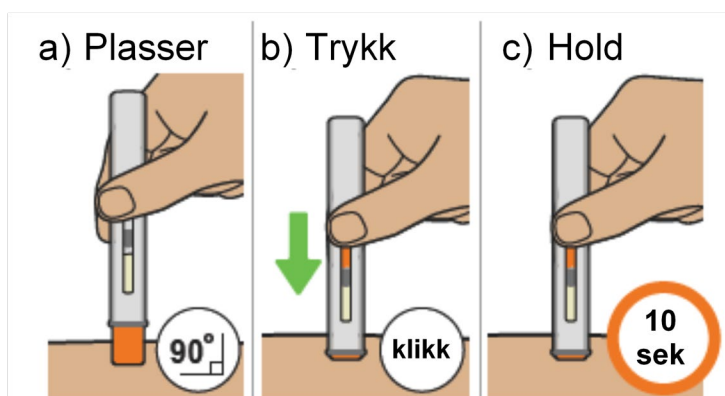
a) Hold den ferdigfylte pennen i én hånd. Plasser det oransje kanyledekslet i en 90-graders vinkel mot huden. Sørg for at du kan se visningsvinduet.

b) Trykk fast og hold den ferdigfylte pennen rett mot huden. Du vil høre et klikk når injeksjonen starter.

**Du kan høre et nytt klikk. Dette er normalt. Prosedyren er ikke fullført.**

c) Hold den ferdigfylte pennen mot huden i 10 sekunder for å sikre at hele dosen blir gitt.

**Ikke** flytt, vri eller endre vinkelen på den ferdigfylte pennen under injeksjonen.



## Trinn 7- Fullfør injeksjonen

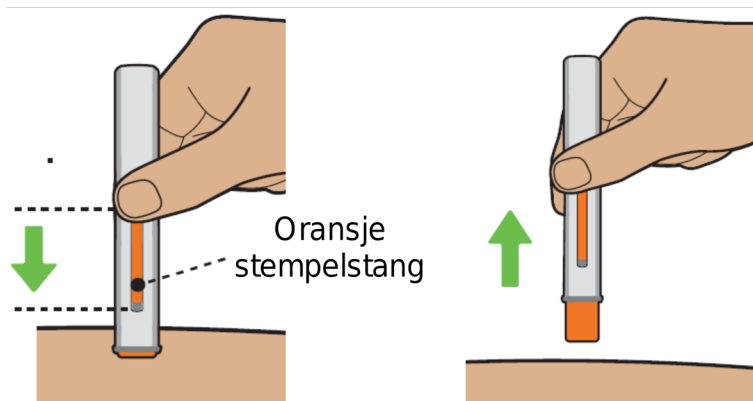
**a)** Sjekk at den oransje stempelstangen har beveget seg ned og fyller hele visningsvinduet. Hvis det oransje stempelet ikke fyller visningsvinduet, har du kanskje ikke fått hele dosen. Hvis dette skjer, eller hvis du har andre bekymringer, ta kontakt med helsepersonell.

**b)** Fjern den ferdigfylte pennen ved å løfte den rett opp. Etter fjerning fra huden låses det oransje kanyledekslet på plass og dekker kanylen.

**c)** Det kan være en liten mengde blod eller væske der du injiserte. Dette er normalt.

Ved behov, trykk en bomullsdott eller gasbind på området og påfør et lite plaster.

**Ikke** bruk den ferdigfylte pennen på nytt.



## Kaste Dawnzera

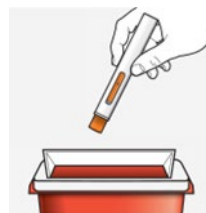
### Trinn 8 - Kast den ferdigfylte pennen

**a)** Legg den brukte ferdigfylte pennen i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

**Ikke** kast den ferdigfylte pennen i husholdningsavfallet.

**Ikke** resirkuler den brukte avfallsbeholderen for skarpe gjenstander.

**Ikke** bruk den ferdigfylte pennen eller det gjennomsiktige lokket på nytt.



Hvis du ikke har en beholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:

- er laget av kraftig plast,
- kan lukkes med et tettsittende, punkteringsbestandig lokk, uten at skarpe gjenstander kan komme ut,
- står oppreist og er stabil under bruk,
- er lekkasjebestandig og
- er riktig merket for å advare om farlig avfall inne i beholderen.

Når beholderen for skarpe gjenstander er nesten full, må du følge lokale retningslinjer for riktig måte å kaste avfallsbeholderen for skarpe gjenstander på.

Det kan være lokale regler om hvordan du skal kaste brukte ferdigfylte penner.

**Ikke** kast brukte avfallsbeholdere for skarpe gjenstander i husholdningsavfallet med mindre de lokale retningslinjene tillater dette. **Ikke** resirkuler den brukte avfallsbeholderen for skarpe gjenstander.