

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dawnzera 80 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 80 mg de donidalorsen (sub formă de donidalorsen sodic) în 0,8 ml de soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră până la galbenă, cu un pH de aproximativ 7,4 și osmolalitate de aproximativ 290 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dawnzera este indicat pentru prevenirea de rutină a crizelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și abordarea terapeutică a pacienților cu AEE.

Doze

Doza inițială recomandată la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 80 mg de donidalorsen administrată prin injecție subcutanată o dată pe lună.

Dacă pacientul tratat cu Dawnzera este bine controlat (de exemplu, fără crize) timp de cel puțin 3 luni, poate fi luată în considerare administrarea dozei de 80 mg la un interval de 2 luni.

Pe baza datelor clinice, se observă o reducere treptată a incidenței crizelor încă din Săptămâna 1 după administrarea dozei inițiale de donidalorsen, cu un efect maxim preconizat după 1 lună.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții cu AEE cu valori normale ale C1-INH (nC1-INH) care au demonstrat o reducere insuficientă a incidenței crizelor după 4 luni de tratament (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Dawnzera nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de AEE (vezi pct. 4.4).

Doză omisă

Dacă se omite o doză, pacientul sau persoana care are grijă de pacient trebuie instruit să administreze doza cât mai curând posibil. Ulterior, utilizarea trebuie reluată la frecvența de administrare prescrisă (o dată pe lună sau o dată la 2 luni) în vigoare la data celei mai recente doze administrate.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de donidalorsen la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2).

Dawnzera nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Donidalorsen trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de donidalorsen la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Dawnzera nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă sau boală renală în stadiu terminal. Donidalorsen trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea donidalorsenului la copii cu vârsta < 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vezi pct. 4.8 și 5.1.

Trecerea de la alte medicamente profilactice pentru AEE

Următoarele scheme de tratament (Tabelul 1) sunt recomandate pentru pacienții care trec de la terapia profilactică pentru AEE cu berotralstat, un inhibitor al esterazei C1 sau cu lanadelumab, la tratamentul cu Dawnzera (vezi pct. 5.1).

Tabelul 1: Schema de tratament pentru pacienții care trec de la altă terapie profilactică la Dawnzera.

Altă terapie profilactică	Schema de tratament recomandată la trecerea la Dawnzera
Berotralstat	Se continuă utilizarea dozei actuale de berotralstat timp de 14 zile după inițierea tratamentului cu Dawnzera.
Inhibitor al esterazei C1	Se continuă utilizarea dozei actuale de inhibitor al esterazei C1 timp de 14 zile după inițierea tratamentului cu Dawnzera.
Lanadelumab	Se administrează ultima doză de lanadelumab cu 14 zile înainte de inițierea tratamentului cu Dawnzera.

Mod de administrare

Dawnzera este destinat exclusiv utilizării subcutanate.

Dawnzera se va administra sub formă de injecție subcutanată la nivelul abdomenului, regiunii superioare a coapsei sau, doar în cazul administrării de către persoanele care au grijă de pacienți, în partea posterioară a brațului. Se recomandă rotirea locului de injectare.

Dawnzera nu trebuie injectat în zone în care pielea este sensibilă, cu echimoze, roșie, dură, infectată sau cu modificări de culoare.

După instruirea corespunzătoare privind tehnica corectă de injectare subcutanată, un pacient sau o persoană care are grijă de pacienți poate injecta Dawnzera dacă medicul consideră că este adecvat. Instrucțiunile complete pentru administrarea cu ajutorul stiloului injector (pen) preumplut sunt furnizate în prospect și în instrucțiunile de utilizare.

Pentru instrucțiuni suplimentare privind pregătirea și precauții speciale pentru manipulare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

Au fost observate reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.8). În cazul unei reacții severe de hipersensibilitate, administrarea de donidalorsen trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate și trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală și să întrerupă utilizarea donidalorsenului dacă apar reacții de hipersensibilitate grave.

Informații generale

Dawnzera nu este destinat pentru tratamentul episoadelor acute de AEE. În cazul unui episod acut de AEE, trebuie inițiat un tratament individualizat, cu un medicament de salvare aprobat.

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea donidalorsenului la pacienții cu AEE cu HAE-nC1INH (vezi pct. 5.1). Nu se preconizează ca pacienții cu HAE nC1-INH care prezintă mutații care nu sunt asociate cu calea sistemului kinină-kalikreină (KKS) să răspundă la Dawnzera.

Se recomandă efectuarea testelor genetice, dacă sunt disponibile, în conformitate cu ghidurile privind AEE în vigoare și întreruperea tratamentului dacă nu se observă răspuns clinic (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicament-medicament cu donidalorsen. Studiile *in vitro* arată că donidalorsenul nu este un substrat sau un inhibitor al transportorilor, nu interacționează cu substanțe active legate puternic de proteinele plasmatică și nu este un substrat sau un inhibitor/inductor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu se preconizează ca donidalorsenul să inducă sau să fie influențat de interacțiunile medicamentoase mediate de transportorii de medicamente, de legarea de proteinele plasmatică sau de enzimele CYP.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea donidalorsenului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de donidalorsen în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția donidalorsenului/metaboliților acestuia în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu donidalorsen, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectul acestui medicament asupra fertilității la om.

Donidalorsenul nu a avut niciun efect asupra fertilității și toxicității privind fazele inițiale ale dezvoltării embrionare la modelele murine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dawnzera nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RAM) observate la pacienții tratați cu doza de 80 mg de donidalorsen o dată la 4 săptămâni au fost reacțiile la locul de injectare (24,4 %).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu donidalorsenul obținute din studiile clinice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Toate RAM sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la medicament pentru donidalorsen

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă la medicament	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie)	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării ^a	Foarte frecvente

Investigații diagnostice	Valori crescute ale enzimelor hepatice ^b	Foarte frecvente
--------------------------	---	------------------

^a Reacțiile la locul de injectare includ, de asemenea: eritem, modificare de culoare, durere, prurit, indurație, hematom, echimoză, exfoliere, hipersensibilitate și tumefiere.

^b în principal ușoare și mai ales valorile alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

În studiile clinice, la un pacient a fost raportată o reacție de hipersensibilitate gravă de anafilaxie. Simptomele au inclus erupție cutanată generalizată, dispnee, durere toracică și tumefiere periorală (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Reacții la locul de injectare

În timpul studiilor în regim dublu-orb, controlate cu placebo, s-au observat reacții la locul de injectare. Toate reacțiile la locul de injectare au fost non-grave, ușoare până la moderate ca severitate și, în general, s-au remis în timp. La unii pacienți, reacțiile la locul de injectare, cum ar fi eritemul la locul de injectare, pruritul la locul de injectare și modificarea de culoare la locul de injectare au persistat timp de 2 sau mai multe zile. La un pacient tratat cu doze mai mari decât cele indicate în informațiile medicamentului, în conformitate cu protocolul, modificarea de culoare la locul de injectare a dus la întreruperea definitivă a tratamentului.

Copii și adolescenți

Siguranța donidalorsenului a fost evaluată într-un studiu clinic în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la un subset de 7 pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Profilul de siguranță la acești pacienți adolescenți a fost similar cu profilul observat la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații disponibile pentru a identifica potențialele semne și simptome de supradozaj. Dacă apar simptome, se recomandă tratament simptomatic. Nu există antidot disponibil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți agenți hematologici, medicamente utilizate în angioedemul ereditar, codul ATC: B06AC09.

Mecanism de acțiune

Donidalorsenul este o oligonucleotidă antisens modificată cu 2'-O-metoxietil (ASO), conjugată cu o grupare triantenară de N-acetilgalactozamină (GalNAc₃) care cauzează degradarea mediată de ribonuclează H1 (RNaza H1) a ARNm-ului prekalikreinei (PKK) prin legare selectivă cu ARNm-ul PKK, ceea ce duce la reducerea producerii de proteină PKK. PKK este o proenzimă pentru kaliceina

plasmatică, care duce la eliberarea de bradikinină, un vasodilatator puternic care provoacă inflamația și tumefierea în AEE.

Efecte farmacodinamice

În Studiul 1, un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni, la pacienți adulți și copii (cu vârsta ≥ 12 ani) cu AEE 1 sau AEE 2 (vezi eficacitatea și siguranța clinică mai jos), s-a observat o scădere a concentrațiilor plasmatice de PKK. Modificarea procentuală medie de la intrarea în studiu până în Săptămâna 24 a concentrațiilor plasmatice minime de PKK a indicat reduceri de 73 % și 47 % după tratamentul cu donidalorsen 80 mg o dată la 4 săptămâni și, respectiv, o dată la 8 săptămâni, comparativ cu 2 % în grupul cu administrare de placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Dawnzera pentru prevenirea crizelor de angioedem la pacienți a fost studiată în Studiul 1.

Studiul 1 - „OASIS-HAE”

Studiul 1 a inclus 90 de pacienți adulți și copii (≥ 12 ani) (48 de femei și 42 de bărbați) cu cel puțin 2 crize confirmate de investigator în timpul perioadei de introducere de 8 săptămâni, cărora li s-a administrat cel puțin 1 doză de medicament pentru investigație clinică (MIC). Pacienții pediatrici au fost 7 adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste; în plus, studiul a inclus 2 pacienți vârstnici (≥ 65 ani). 3 pacienți au avut o greutate corporală < 50 kg la momentul inițial, dintre care 2 au fost adolescenți (vezi și pct. 5.2). Pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:1, în unul din cele 2 grupuri, pentru a li se administra tratamentul de studiu fie o dată la 4 săptămâni (grupul cu utilizare o dată la 4 săptămâni), fie o dată la 8 săptămâni (grupul cu utilizare o dată la 8 săptămâni). În cadrul fiecărui grup, pacienții au fost randomizați în raport de 3:1, pentru a li se administra Dawnzera 80 mg sau un volum corespunzător de placebo. Cele 2 grupuri la care s-a administrat placebo au fost combinate pentru analiză. Pacienților li s-a cerut să întrerupă administrarea altor medicamente profilactice pentru AEE înainte de a intra în studiu; cu toate acestea, tuturor pacienților li s-a permis să utilizeze medicamente de salvare pentru tratamentul oricăror episoade acute de AEE.

În total, 93 % dintre pacienți au avut AEE de tip 1 și 7 % au avut AEE de tip 2. La 52 % dintre pacienți s-au raportat antecedente de crize de angioedem cu implicare laringiană, iar 18 % dintre pacienți urmau terapie profilactică înainte de înscrierea în studiu. Incidența medie a crizelor de AEE în timpul perioadei de introducere prospective (incidența inițială a crizelor) a fost de 3,33 (AS 2,086) crize/4 săptămâni, iar la 69 % din pacienți s-a observat o incidență a crizelor > 2 crize/4 săptămâni în total.

Donidalorsen administrat o dată la 4 sau 8 săptămâni a produs reduceri semnificative statistic ale incidenței crizelor de AEE (numărul de crize de AEE confirmate de investigator per un interval de 4 săptămâni), comparativ cu placebo. Un răspuns susținut la donidalorsen, cu scăderi medii față de valoarea de la intrarea în studiu ale incidenței crizelor de AEE a fost observat pe parcursul perioadei de tratament în grupurile de tratament cu Dawnzera.

Tabelul 3: Rezultatele criteriilor finale de evaluare principale și secundare privind eficacitatea (set complet de analiză)

Statistici privind criteriile finale de evaluare	Placebo (N=22)	Dawnzera 80 mg o dată la 4 săptămâni (N=45)	Dawnzera 80 mg o dată la 8 săptămâni (N=23)
Incidența crizelor de AEE per interval de 4 săptămâni de la momentul inițial până în Săptămâna 24*			
Incidența medie a crizelor LS (Î 95 %)	2,26 (1,66, 3,09)	0,44 (0,27, 0,73)	1,02 (0,65, 1,59)
Reducere % (Î 95 %) față de placebo		-81 (-89, -65)	-55 (-74, -22)

Statistici privind criteriile finale de evaluare	Placebo (N=22)	Dawnzera 80 mg o dată la 4 săptămâni (N=45)	Dawnzera 80 mg o dată la 8 săptămâni (N=23)
Valoarea p a testului chi-pătrat Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Incidența crizelor de AEE per interval de 4 săptămâni din Săptămâna 4 până în Săptămâna 24			
Incidența medie a crizelor LS (Î 95 %) începând cu a doua doză (Săptămâna 4)	2,25 (1,59, 3,18)	0,30 (0,15, 0,58)	0,90 (0,53, 1,52)
Reducere % (Î 95 %) față de placebo, începând de la a doua doză (Săptămâna 4)		-87 (-94, -72)	-60 (-79, -25)
Valoarea p a testului chi-pătrat Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Incidența crizelor de AEE moderate sau severe[†] per interval de 4 săptămâni din Săptămâna 4 până în Săptămâna 24			
Media LS (Î 95 %) incidenței crizelor moderate sau severe, începând cu a doua doză (Săptămâna 4)	1,15 (0,72, 1,83)	0,12 (0,04, 0,35)	0,68 (0,37, 1,23)
Reducere % (Î 95 %) față de placebo, începând de la a doua doză (Săptămâna 4)		-89 (-97, -66)	-41 (-72, 26)
Valoarea p a testului chi-pătrat Wald		< 0,001 [‡]	NS
Crize de AEE per interval de 4 săptămâni care au necesitat terapie de salvare, din Săptămâna 4 până în Săptămâna 24			
Media LS (Î 95 %) incidenței crizelor de AEE care necesită terapie de salvare, începând de la a doua doză (Săptămâna 4)	1,80 (1,23, 2,62)	0,15 (0,06, 0,39)	0,59 (0,31, 1,15)
Reducere % (Î 95 %) față de placebo, începând de la a doua doză (Săptămâna 4)		-92 (-97, -77)	-67 (-85, -29)
Valoarea p a testului chi-pătrat Wald		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

Î=interval de încredere; AEE=angioedem ereditar; LS=cel mai mic pătrat; N=numărul de pacienți din grupul cu tratament specific; NS=nu este semnificativ statistic; q4wks=o dată la 4 săptămâni; q8wks=o dată la 8 săptămâni.

* Criteriul final principal de evaluare privind eficacitatea=comparația numărului normalizat de crize de AEE confirmate de investigator per interval de 4 săptămâni, de la intrarea în studiu până în Săptămâna 24, între grupul tratat cu Dawnzera 80 mg o dată la 4 săptămâni și grupul cu administrare de placebo.

[†] Moderat: limitare ușoară până la moderată a activității, necesită un anumit grad de asistență; sever: limitare marcată a activității, necesită asistență.

[‡] Semnificativ statistic.

Pentru 4 pacienți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) din grupul cu tratament cu administrare o dată la 4 săptămâni, s-a observat o scădere de 97,1 % (Î 95 %: -106,26 %, -88,01 %) față de momentul inițial (perioada de introducere) a incidenței normalizate a crizelor de AEE în timp (per 4 săptămâni) din Săptămâna 0 până în Săptămâna 24.

Criteriile finale de evaluare secundare predefinite suplimentare ale studiului au inclus proporția pacienților care au răspuns la MIC și procentajul de pacienți care au avut activitate a angioedemului bine controlată. Proporția pacienților cu o reducere $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ și 100% (fără crize) față de valoarea inițială a incidenței crizelor de AEE din Săptămâna 4 până în Săptămâna 24 în grupul de tratament cu Dawnzera a fost de 93 %, 82 %, 62 % și, respectiv, de 53 %, în grupul tratat cu doza de

80 mg o dată la 4 săptămâni și de 83 %, 65 %, 48 % și, respectiv, 35 % în grupul tratat cu doza de 80 mg o dată la 8 săptămâni, comparativ cu 27 %, 18 %, 9 % și respectiv 9 % în grupul cu administrare de placebo.

Numărul pacienților care au avut boala bine controlată în Săptămâna 24 în grupul de tratament cu Dawnzera pe baza scorului ≥ 10 la Testul de control al angioedemului (AECT) în Săptămâna 24, a fost de 41 (91 %) în grupul tratat cu doza de 80 mg o dată la 4 săptămâni și de 17 (74 %) în grupul tratat cu doza de 80 mg o dată la 8 săptămâni, comparativ cu 9 (41 %) în grupul cu administrare de placebo.

Calitatea vieții legată de sănătate

S-a observat o îmbunătățire pentru grupurile de tratament cu Dawnzera, în comparație cu placebo a scorului total la Chestionarul privind calitatea vieții cu angioedem (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL). O reducere de 6 puncte este considerată o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic. Pentru scorul total AE-QoL în Săptămâna 24, modificarea medie a celor mai mici pătrate față de intrarea în studiu în grupul de tratament cu Dawnzera a fost de -24,8 pentru grupul tratat cu doza de 80 mg o dată la 4 săptămâni ($p < 0,001$) și de -19,9 pentru grupul tratat cu doza de 80 mg o dată la 8 săptămâni, comparativ cu -6,2 în grupul cu administrare de placebo.

Studiul 2 - „OASISplus”

La un total de 147 de pacienți adulți și copii (≥ 12 ani) cu AEE de tip 1 sau AEE de tip 2 s-a administrat cel puțin 1 doză de Dawnzera într-un studiu clinic de extensie în regim deschis (Studiul 2) cu durată de până la 3 ani. Dintre aceștia, 83 de pacienți au fost tratați anterior cu Dawnzera sau li s-a administrat placebo în Studiul 1 și au fost incluși în grupul celor transferați. Pacienții care nu au fost transferați ($n=64$) urmau să continue să utilizeze tratamentul lor profilactic anterior pentru AEE (berotralstat, inhibitori ai esterazei C1 sau lanadelumab) în timpul perioadei de introducere, conform schemelor de tratament recomandate respective, în funcție de timpul de înjumătățire al fiecărui medicament în parte (vezi pct. 4.2).

Grupul de extensie în regim deschis cu transfer (Pacienții transferați din Studiul 1, $n = 83$)

După 52 de săptămâni de tratament cu Dawnzera, pacienții au prezentat o reducere medie susținută de 93% a incidenței crizelor de AEE, în comparație cu valoarea inițială (0,22 față de 3,42 crize/4 săptămâni), cu o boală bine controlată prin AECT care a crescut de la 20,3% la 91,3% în grupul cu tratament Q4W și de la 41,7% la 100,0% în grupul cu tratament Q8W, împreună cu îmbunătățiri ale scorurilor AE-QoL în Săptămâna 24.

Grup fără transfer (pacienți tratați anterior cu alte medicamente profilactice pe termen lung pentru AEE, $n = 64$)

În timpul trecerii de la terapia cu lanadelumab, berotralstat sau inhibitor de C1-esteraze la tratamentul Dawnzera, nu s-a observat nicio creștere a incidenței crizelor de AEE, cu rate medii reduse cu 66,1% (ÎI 95% -79,69, -52,55) în Săptămâna 52, cu controlul global al bolii prin AECT îmbunătățit de la 66,7% la 93,0% până în Săptămâna 16 și scorurile EA-QoL indicând reduceri semnificative în toate grupurile.

Studiul 3 – Studiu de fază 2 care a inclus pacienți cu HAE-nC1INH

Studiul 3 de fază 2 a avut un braț în regim deschis pentru pacienții cu HAE-nC1INH. Acesta a inclus 3 pacienți adulți cărora li s-a administrat donidalorsen 80 mg o dată la 4 săptămâni timp de până la 16 săptămâni. Niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat o mutație stabilită la nivelul genei factorului XII, plasminogenului sau angiopoietinei-1 și numai unul a avut un istoric familial pozitiv.

La cei 3 pacienți cu HAE-nC1-INH s-a observat o reducere totală de 76 % a incidenței crizelor de AEE în timpul perioadei de tratament. Reducerea incidenței medii a crizelor de AEE a fost de la 4,23 crize/4 săptămâni în perioada de introducere la 1,52 crize/4 săptămâni, de la momentul inițial până în

Săptămâna 16. Un pacient nu a mai avut crize din Săptămâna 1 până la sfârșitul tratamentului. Calitatea vieții s-a îmbunătățit concomitent.

S-a observat o reducere a incidenței lunare a crizelor de angioedem, confirmată de investigator, la toți cei trei pacienți cu AEE înrolați cu valori ale testelor funcționale și antigenice normale ale inhibitorilor C1, după administrarea lunară de 80 mg de donidalorsen.

Imunogenitate

Anticorpii anti-medicament (AAM) au fost detectați frecvent. AAM nu au afectat concentrațiile plasmatice maxime, dar au crescut concentrațiile plasmatice minime. Nu s-au observat dovezi ale impactului AAM asupra farmacodinamicii, eficacității sau siguranței, însă datele disponibile sunt limitate pentru a trage concluzii definitive.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Dawnzera la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul angioedemului ereditar pentru prevenirea de rutină a crizelor recurente de angioedem ereditar. Vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale donidalorsenului au fost evaluate după administrarea subcutanată a mai multor doze, o dată la 4 săptămâni, la subiecți sănătoși și o dată la 4 săptămâni sau o dată la 8 săptămâni la pacienți cu AEE.

Expunerea la donidalorsen (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp [ASC]) a crescut într-o manieră dependentă de doză după administrarea subcutanată de doze cuprinse între 20 și 80 mg la voluntari sănătoși, dar a fost mai mare decât proporțională cu doza pe întregul interval de administrare a dozelor.

Estimarea populațională (media geometrică) pentru concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru ($C_{max,se}$), concentrația plasmatică minimă ($C_{min,se}$) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pe parcursul intervalului de doze ($ASC_{\tau,se}$) sunt prezentate în Tabelul 4. Nu s-a observat nicio acumulare de donidalorsen C_{max} și ASC în plasmă după administrarea repetată a dozelor o dată la 4 săptămâni.

Tabelul 4: Rezumatul parametrilor farmacocinetici simulați din analiza farmacocinetică populațională după administrarea de donidalorsen 80 mg o dată la 4 săptămâni sau 80 mg o dată la 8 săptămâni la pacienții cu AEE, la starea de echilibru

Parametri farmacocinetici (medie geometrică)	Donidalorsen	
	80 mg o dată la 4 săptămâni	80 mg o dată la 8 săptămâni
$C_{max,se}$ (ng/ml)	417	416
$C_{min,se}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$ASC_{\tau,se}$ (ng·x oră/ml)	5 240	5 210

$ASC_{\tau,ss}$ = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pe parcursul intervalului de administrare a dozelor, la starea de echilibru; $C_{max,se}$ = concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru; $C_{min,se}$ = concentrația plasmatică minimă la starea de echilibru; q4wks = o dată la 4 săptămâni; q8wks = o dată la 8 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată, donidalorsenul este absorbit, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime fiind de aproximativ 2,5 ore după administrarea dozei, pe baza estimărilor populaționale.

Distribuție

Se așteaptă ca donidalorsenul să se distribuie în principal în cortexul hepatic și renal după administrarea subcutanată. Estimarea populațională privind volumul aparent de distribuție pentru compartimentul central (V_c/F) și periferic (V_p/F) a fost de 69,8 l și, respectiv, 1 840 l. Donidalorsenul se leagă puternic de proteinele plasmatice umane ($> 98\%$ legat) *in vitro*.

Metabolizare

Donidalorsenul este metabolizat la nivel hepatic de endo- și exonucleaze în fragmente scurte de oligonucleotide de diferite dimensiuni.

Eliminare

Estimarea populațională a timpului de înjumătățire terminal prin eliminare al donidalorsenului la un pacient cu AEE tipic este de aproximativ 1 lună.

Fracția medie a ASO nemodificate eliminată în urină a fost mai mică de 1 % din doza administrată la subiecții sănătoși în decurs de 24 de ore. Metaboliții diferențiați în formă de substratul implicat în metabolizare sunt eliberați în proporție minimă în circulație și ulterior sunt excretați rapid în urină sau materii fecale.

Grupe speciale de pacienți

Analizele farmacocinetice și farmacodinamice populaționale nu au indicat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica sau farmacodinamica donidalorsenului în funcție de vârstă (12 până la 74 de ani), insuficiență renală ușoară ($RFG_e \geq 60$ până la < 90 ml/min/1,73 m²) sau insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală $\leq 1 \times LSN$ și $AST > 1 \times LSN$ sau bilirubină totală > 1 până la $1,5 \times LSN$ și orice valoare AST). În ceea ce privește greutatea corporală, valorile prezise pentru ASC a donidalorsen pentru intervalul de greutate corporală de 30-40 kg au fost $> 17\,500$ ng x oră/ml, $> 10\,000$ ngx oră/ml pentru 40-50 kg și de aproximativ 10 000 ngx oră/ml pentru 50-60 kg. Valorile corespunzătoare pentru pacienții cu greutatea corporală > 60 kg au fost $< 7\,500$ ngx oră/ml. Donidalorsenul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă, boală renală în stadiu terminal sau insuficiență hepatică moderată sau severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Carcinogenitate

Într-un studiu de 6 luni privind carcinogenitatea efectuat la șoareci transgenici (Tg.rasH2), administrarea subcutanată de donidalorsen (5, 10, 20 sau 60 mg/kg) sau a unui surogat specific rozătoarelor (10 mg/kg) o dată la 2 săptămâni nu a dus la o creștere a incidenței tumorilor maligne, indicând lipsa riscului carcinogen la om.

Genotoxicitate

Donidalorsenul a fost negativ pentru genotoxicitate *in vitro* (mutație inversă bacteriană, aberație cromozomială în celulele pulmonare ale hamsterului chinezesc) și *in vivo* (micronucleul măduvei osoase la șoarece).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Administrarea subcutanată de donidalorsen (0, 5, 10 sau 20 mg/kg/săptămână) sau a unui inhibitor activ al PKK la rozătoare (5 mg/kg/săptămână) la șoareci o dată la două zile pe parcursul sarcinii și săptămânal pe parcursul alăptării nu a produs efecte adverse asupra dezvoltării prenatale și postnatale.

În studiul privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șoarece, concentrațiile de donidalorsen din laptele matern la femelele de șoarece care alăptau au crescut într-o manieră dependentă de doză la doze ≥ 10 mg/kg/săptămână, dar aceste concentrații de donidalorsen în laptele matern au fost $> 3\,000$ de ori mai mici decât concentrațiile observate în țesuturi. Chiar dacă donidalorsenul a fost detectat în laptele matern la șoarece, nu s-a preconizat expunerea sistemică la pui, din cauza lipsei absorbției a donidalorsenului în condițiile administrării orale.

În studiile la animale, administrarea donidalorsenului sau a unui surogat farmacologic activ specific rozătoarelor într-un studiu combinat privind toxicitatea asupra fertilității și dezvoltării embriofetale la șoareci nu a avut efecte asupra fertilității masculine și feminine sau asupra dezvoltării embriofetale.

Administrarea subcutanată a donidalorsenului (0, 1, 4 sau 10 mg/kg/săptămână) sau a unui inhibitor activ la rozătoare al prekalikreinei (PKK) (4 mg/kg/săptămână) la șoareci masculi și femele, săptămânal, înainte și în timpul împerecherii și continuând o dată la două zile la femele pe întreaga perioadă a organogenezei, nu a avut efecte adverse asupra fertilității, sarcinii sau dezvoltării embriofetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu (E 339)
Fosfat disodic de hidrogen (E 339)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Dawnzera poate fi păstrat în cutia originală la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o perioadă unică de până la 6 săptămâni, dar nu după data de expirare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,8 ml soluție sterilă într-o seringă din sticlă de tip I de unică folosință, cu ac cu cioc din oțel inoxidabil, protecție rigidă pentru ac și dop pentru piston din elastomer clorobutilic siliconizat. Recipientul principal umplut și un stilou injector sunt asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut, care este etichetat și ambalat într-o cutie opacă, cu o partiție destinată pentru a fixa stiloul injector (pen) preumplut și pentru a-l proteja de lumină.

Mărime de ambalaj cu un stilou injector (pen) preumplut.

Mărime de ambalaj cu trei stilouri injectoare (pen) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de inițiere, pacienții și/sau persoanele care au grijă de pacienți trebuie instruiți cu privire la pregătirea și administrarea corectă a Dawnzera (vezi Instrucțiunile de utilizare).

- Stiloul injector (pen) preumplut cu doză unică trebuie scos din frigider cu 30 de minute înainte de injecție, pentru a ajunge la temperatura camerei. Nu trebuie utilizate alte metode de încălzire.
- Stiloul injector (pen) preumplut trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la galbenă. Soluția nu trebuie injectată dacă pare congelată. Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat dacă înainte de administrare se observă opacitate, particule sau modificări de culoare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Tjoapack Netherlands B.V
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în termen de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR**AMBALAJ SECUNDAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dawnzera 80 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
donidalorsen

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține donidalorsen 80 mg (sub formă de donidalorsen sodic) în 0,8 ml de soluție

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Dihidrogenofosfat de sodiu (E 339), fosfat disodic de hidrogen (E 339), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (E 507), hidroxid de sodiu (E 524). Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut
3 stilouri injectoare (pen) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.
Administrare subcutanată.

Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o perioadă unică de până la 6 săptămâni.

Data eliminării: _____

Păstrați stiloul injector (pen) preumplut în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/2001/001 (ambalaj cu un stilou (pen) injector)

EU/1/25/2001/002 (ambalaj cu trei stilouri (pen) injectoare)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Dawnzera

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Dawnzera 80 mg soluție injectabilă
donidalorsen
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,8 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Dawnzera 80 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut donidalorsen

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dawnzera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dawnzera
3. Cum să utilizați Dawnzera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dawnzera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dawnzera și pentru ce se utilizează

Dawnzera este un tip de medicament numit inhibitor al oligonucleotidei antisens care conține substanța activă donidalorsen. Se utilizează la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, cu angioedem ereditar (AEE), pentru a preveni crizele de angioedem.

AEE este o afecțiune ereditară în care sângele nu conține suficientă proteină numită „inhibitor al C1” sau în care inhibitorul C1 nu funcționează corespunzător. Acest lucru duce la o cantitate prea mare de „kalikreină plasmatică”, care, la rândul său, produce valori mai mari ale unei substanțe numite bradikinină în fluxul de sânge. Valorile mari de bradikinină cauzează lărgirea vaselor de sânge și scurgerea lichidului în țesuturile înconjurătoare, ceea ce duce la crizele cu umflare observate în AEE. Simptomele pot include dureri de stomac și umflare la nivelul mâinilor și picioarelor, feței, pleoapelor, buzelor sau limbii, laringelui (organul care produce sunete), ceea ce poate îngreuna respirația, organelor genitale, stomacului și intestinelor.

Substanța activă din Dawnzera, donidalorsen, blochează activitatea kalicreinei plasmatice, ceea ce ajută la reducerea cantității de bradikinină din fluxul de sânge și previne simptomele de AEE.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dawnzera

Nu utilizați Dawnzera

Dacă sunteți alergic la donidalorsen sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Dawnzera, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dawnzera poate provoca reacții alergice grave (vezi pct. 4). Dacă aveți o reacție alergică severă la Dawnzera, solicitați **imediat** asistență medicală de urgență. Simptomele pot include:

- erupție pe piele
- dificultăți la respirație
- apăsare în piept
- respirație șuierătoare
- umflare în jurul gurii
- bătăi rapide ale inimii

Dawnzera nu este destinat utilizării în timpul unui episod acut de AEE. Dacă vă confrunțați cu un episod de AEE, care apare brusc, pentru a-l trata trebuie să utilizați medicația dumneavoastră de urgență obișnuită.

Copii și adolescenți

Dawnzera nu este recomandat pentru utilizare la copiii cu vârsta sub 12 ani. Nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Dawnzera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu se cunoaște dacă Dawnzera afectează alte medicamente sau este afectat de alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Există informații limitate privind siguranța Dawnzera în timpul sarcinii și alăptării. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de donidalorsen în timpul sarcinii.

Acest medicament poate trece în laptele matern și nu se cunoaște dacă acest medicament vă poate afecta copilul. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu acest medicament în timp ce alăptați sau să vă opriți din alăptare.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile și beneficiile utilizării acestui medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Dawnzera conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per stilou injector (pen) preumplut, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Dawnzera

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dawnzera este o soluție furnizată într-un stilou injector (pen) preumplut pentru o singură utilizare.

Doza recomandată de Dawnzera

Doza recomandată este de un stilou injector (pen) preumplut o dată pe lună. Dacă a trecut mai mult timp de când nu ați avut o criză, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza la un stilou injector (pen) la fiecare 2 luni.

Cum să injectați Dawnzera

Tratamentul dumneavoastră va fi început și controlat sub supravegherea unui medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu AEE. Dumneavoastră sau o persoană care are grijă de pacient puteți injecta acest medicament după o instruire adecvată. Un medic, farmacist sau o asistentă medicală trebuie să vă arate cum să pregătiți și să injectați Dawnzera în mod corespunzător, înainte de a-l utiliza pentru prima dată. Nu vă injectați pe dumneavoastră sau pe altcineva până când nu ați fost instruit să injectați medicamentul.

Dacă vă injectați Dawnzera sau dacă persoana care are grijă de dumneavoastră vă injectează acest medicament, dumneavoastră sau persoana care are grijă de dumneavoastră trebuie să citiți cu atenție și să urmați instrucțiunile detaliate din „Instrucțiuni de utilizare”.

- Dawnzera trebuie injectat sub piele (injecție subcutanată).
- **Nu injectați**
 - la mai puțin de 5 cm de buric.
 - în piele sensibilă, învinețită, roșie, dură, infectată sau cu modificări de culoare.
 - în cicatrici sau piele deteriorată.
- Introduceți acul în țesutul adipos din burtă (abdomen), în partea din față a coapsei sau în zona din spate a părții superioare a brațului.
- Injecțiile în zona din spate a părții superioare a brațului trebuie administrate numai de către persoanele care au grijă de pacienți.
- Injectați medicamentul într-un loc diferit de fiecare dată.
- Utilizați fiecare stilou injector preumplut de Dawnzera o singură dată.

Dacă utilizați mai mult Dawnzera decât trebuie

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați prea mult Dawnzera.

Dacă uitați să utilizați Dawnzera

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Utilizați doza omisă imediat ce vă amintiți. Ulterior reluați administrarea dozelor la frecvența de utilizare prescrisă (o dată pe lună sau o dată la 2 luni) în vigoare la data celei mai recente doze administrate.

Dacă încetați să utilizați Dawnzera

Este important să continuați să injectați Dawnzera conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Acest medicament poate provoca o reacție alergică severă (**frecventă**: poate afecta până la 1 din 10 persoane). Dacă aveți o reacție alergică severă, **spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale**. Simptomele includ:

- erupție pe piele
- dificultăți la respirație
- apăsare în piept
- respirație șuierătoare
- umflare în jurul gurii
- bătăi rapide ale inimii

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Reacții la locul administrării injecției. Simptomele pot include înroșire, modificare a culorii pielii, durere, mâncărime, întărire, hematom (sângerare sub piele la locul injectării), apariția unei vânătăi, descumare a pielii, reacție alergică sau umflare.
- Analize de sânge care arată modificări ale valorilor testelor hepatice.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dawnzera

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Stiloul injector (pen) preumplut poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o perioadă unică de până la 6 săptămâni, dar nu după data de expirare.

Dacă păstrați Dawnzera la temperatura camerei, notați data eliminării pe cutia originală. Data eliminării este de maxim 6 săptămâni după ce scoateți medicamentul din frigider și trebuie notată în spațiul indicat pe cutia originală pentru păstrare la temperatura camerei până la 30 °C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați următoarele:

- capacul transparent lipsește sau nu este atașat.
- data de expirare (EXP) sau data de eliminare a fost depășită.
- medicamentul pare înghețat, tulbure, cu modificări de culoare sau conține particule.
- stiloul injector (pen) preumplut pare deteriorat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dawnzera

- Substanța activă este donidalorsen. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține 80 mg de donidalorsen (sub formă de donidalorsen sodic) în 0,8 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de sodiu (E 339), fosfat disodic de hidrogen (E 339), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului) – vezi pct. 2 „Dawnzera conține sodiu”.

Cum arată Dawnzera și conținutul ambalajului

Dawnzera este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galbenă, într-un stilou injector (pen) preumplut.

Dawnzera este disponibil sub formă de:

- un ambalaj individual care conține un stilou injector (pen) preumplut într-o cutie de carton
- un ambalaj individual care conține trei stilouri (pen) preumplute într-o cutie de carton

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Lietuva

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

Luxemburg/Luxemburg

Otsuka Pharma Scandinavia AB

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.

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

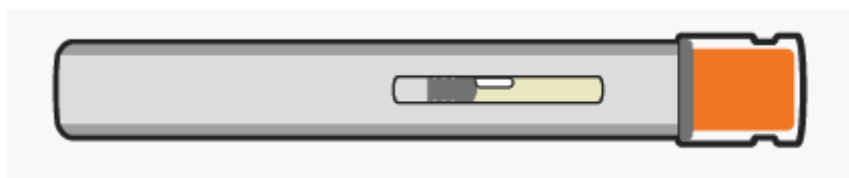
<-----
>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Dawnzera 80 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Aceste instrucțiuni de utilizare conțin informații despre cum se injectează **Dawnzera** folosind stiloul injector (pen) preumplut.

Citiți aceste „Instrucțiuni de utilizare” înainte de a începe să utilizați stiloul injector (pen) preumplut Dawnzera și de fiecare dată când primiți o rezervă. Este posibil să existe informații noi. Aceste informații nu înlocuiesc discuția cu profesionistul din domeniul sănătății care furnizează servicii medicale despre afecțiunea medicală de care suferiți sau despre tratamentul dumneavoastră. Profesionistul din domeniul sănătății care vă furnizează servicii medicale trebuie să vă arate dumneavoastră sau persoanei care are grijă de dumneavoastră cum să utilizați stiloul injector (pen) preumplut **Dawnzera** în mod corect. Dacă dumneavoastră sau persoana care are grijă de dumneavoastră aveți întrebări, adresați-vă profesionistului din domeniul sănătății care vă furnizează servicii medicale.



Informații importante:

- **Dawnzera** se injectează numai sub piele (utilizare subcutanată).
- Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține o doză unică și poate fi utilizat o singură dată.
- **Nu** scoateți capacul transparent până când **nu** sunteți gata să injectați **Dawnzera** (vezi Pasul 5).
- **Nu** împărțiți stiloul injector (pen) preumplut cu nicio altă persoană.
- **Nu** utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă pare deteriorat.

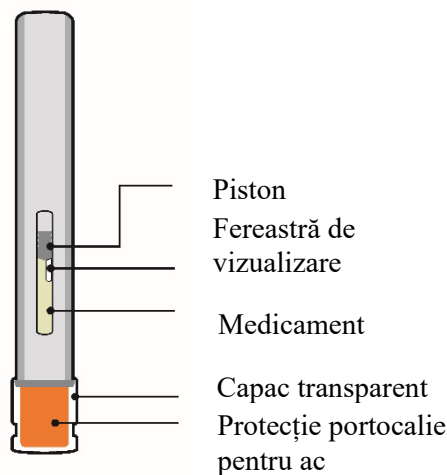
Informații privind păstrarea:

- Păstrați stiloul injector (pen) preumplut la frigider între 2 °C - 8 °C, în cutia originală.
- Dacă este necesar, stiloul injector (pen) preumplut poate fi păstrat la temperatura camerei până la 30 °C, în cutia originală, timp de până la 6 săptămâni.
- Dacă păstrați Dawnzera la temperatura camerei, notați data eliminării pe cutia originală. Data eliminării este de maxim 6 săptămâni după ce scoateți medicamentul din frigider și trebuie notată în spațiul indicat pe cutia originală pentru păstrare la temperatura camerei până la 30 °C.
- Dacă nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut păstrat la temperatura camerei în decurs de 6 săptămâni, eliminați-l.
- Păstrați stiloul injector (pen) preumplut în cutie până când este gata de utilizare.
- **Nu** depozitați stiloul injector (pen) preumplut cu capacul transparent scos.

Nu lăsați Dawnzera la vederea și îndemâna copiilor.

Prezentare generală Dawnzera

Stilou injector (pen) preumplut cu doză unică



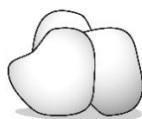
Alte materiale (nu sunt incluse)



Șervețel cu alcool



Recipient pentru obiecte ascuțite



Disc din bumbac sau tifon



Plasture mic

Pregătirea pentru injectarea cu Dawnzera

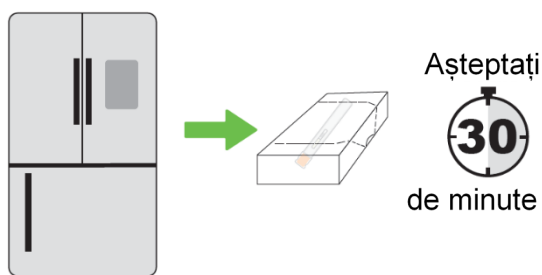
Pasul 1 Scoateți din frigider

a) Scoateți stiloul injector (pen) preumplut din frigider.

b) **Păstrați stiloul injector (pen) preumplut în cutia originală și lăsați stiloul injector (pen) preumplut să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute înainte de injectare.**

c) Atunci când un stilou injector (pen) preumplut dintr-un ambalaj cu 3 stilouri injectoare este scos din frigider, **puneți stilourile injectoare (pen) preumplute rămase la frigider**, pentru utilizare ulterioară, până când este nevoie.

Nu încercați să accelerați procesul de încălzire folosind alte surse de căldură, cum ar fi cuptorul cu microunde sau apa fierbinte.



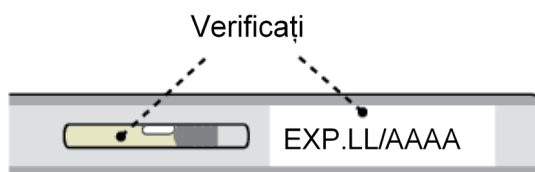
Pasul 2 Inspectați medicamentul

a) Verificați data de expirare (EXP) de pe stiloul injector și, de asemenea, data de eliminare de pe cutia originală dacă medicamentul a fost păstrat la temperatura camerei până la 30 °C.

b) Verificați medicamentul prin fereastra de vizualizare. Medicamentul **Dawnzera** trebuie să fie limpede și incolor până la galben. Nu trebuie să existe particule. Este normal să observați bule de aer în soluție.

Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă:

- capacul transparent lipsește sau nu este atașat.
- data de expirare (EXP) sau data de eliminare a trecut.
- medicamentul pare înghețat, tulbure, cu modificări de culoare sau conține particule.
- stiloul injector (pen) preumplut pare deteriorat.



Pasul 3 Alegeți locul injectării

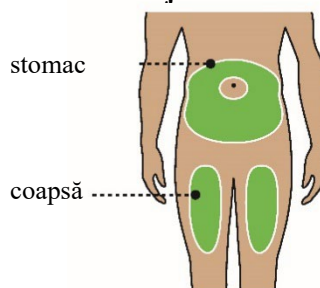
a) Alegeți un loc de injectare la nivelul stomacului sau pe partea din față a coapsei.

b) Numai persoanele care au grijă de pacient pot alege zona din spate a părții superioare a brațului.

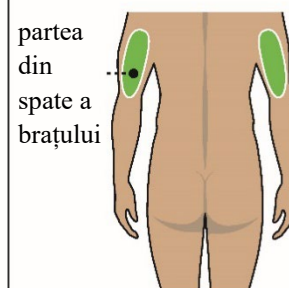
Nu injectați

- la mai puțin de 5 cm de buric.
- în piele sensibilă, cu vânătăi, roșie, dură, infectată sau cu modificări de culoare.
- în cicatrici sau piele deteriorată.
- la locul de injectare anterior

Pentru toate situațiile de mai jos



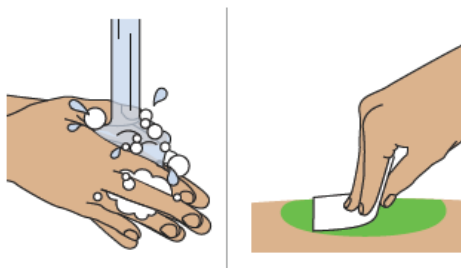
Numai pentru persoanele care au grijă de pacient



Pasul 4 Spălați-vă pe mâini și curățați locul de injectare

a) Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

b) Curățați locul injectării cu un șervețel cu alcool, prin mișcări circulare. Lăsați pielea să se usuce la aer.



Nu atingeți pielea curățată înainte de injectare.

Injectarea Dawnzera

Pasul 5 Scoateți și aruncați capacul transparent

a) Țineți stiloul injector (pen) preumplut de mijloc, cu capacul transparent îndreptat în direcția opusă dumneavoastră.

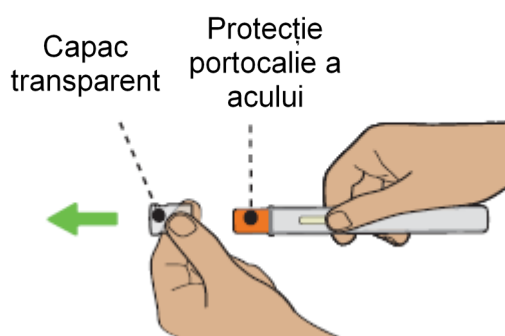
b) Scoateți capacul transparent trăgându-l direct. **Nu** îl răsuciți. Acul se află în interiorul protecției portocalii a acului.

c) Aruncați capacul transparent în recipientul pentru deșeuri sau obiecte ascuțite.

Nu scoateți capacul transparent decât imediat înainte de injectare.

Nu puneți la loc capacul stiloului injector (pen) preumplut.

Nu apăsați capacul portocaliu de protecție a acului pe mână sau deget.



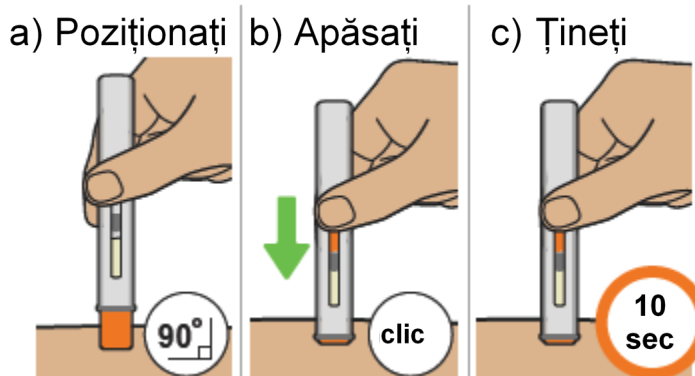
Pasul 6 Începeți injectarea

a) Țineți stiloul injector (pen) preumplut într-o mână. Așezați capacul portocaliu de protecție a acului la un unghi de 90 de grade față de piele. Asigurați-vă că puteți vedea fereastra de vizualizare.

b) Apăsați ferm și țineți stiloul injector (pen) preumplut direct pe piele. Veți auzi un clic când începe injectia.

Este posibil să auziți un al doilea clic. Acest lucru este normal. Procedura nu este finalizată.

c) Țineți stiloul injector (pen) preumplut pe piele timp de 10 secunde, pentru a vă asigura



că s-a administrat doza completă.

Nu mișcați, nu rotiți și nu modificați unghiul stiloului injector (pen) preumplut în timpul injectiei.

Pasul 7 Finalizați injectia

a) Verificați dacă tija pistonului portocaliu s-a deplasat în jos pentru a umple întreaga fereastră de vizualizare. Dacă tija portocalie a pistonului nu umple fereastra de vizualizare, este posibil să nu fi administrat doza completă. Dacă se întâmplă acest lucru sau dacă aveți alte preocupări, contactați profesionistul din domeniul sănătății care vă furnizează servicii medicale.

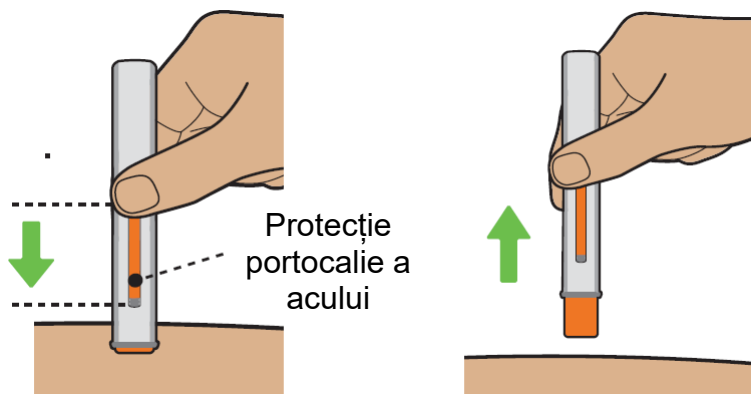
b) Scoateți stiloul injector (pen) preumplut ridicându-l drept în sus. După îndepărtarea de pe piele, protecția portocalie a acului se fixează în poziție și acoperă acul.

c) Este posibil să apară o cantitate mică de sânge sau lichid la locul injectării. Acest lucru este normal.

Dacă este necesar, apăsați un disc de vată sau tifon pe zona afectată și aplicați un plasture mic.

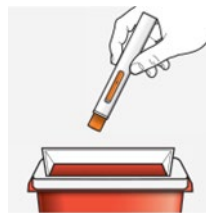
Nu reutilizați stiloul injector (pen) preumplut.

Aruncați Dawnzera



Pasul 8 Aruncați stiloul injector (pen) preumplut

a) Puneți stiloul preumplut folosit într-un recipient pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.



Nu aruncați stiloul injector (pen) preumplut în gunoiul menajer.

Nu reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite uzat.

Nu reutilizați stiloul injector (pen) preumplut sau capacul transparent.

Dacă nu aveți un recipient pentru obiecte ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care:

- este fabricat dintr-un plastic rezistent,
- poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la perforare, fără ca obiectele ascuțite să poată ieși,
- este în poziție verticală și stabilă în timpul utilizării,
- este rezistent la scurgeri și
- este etichetat corespunzător pentru a avertiza cu privire la deșeurile periculoase din interiorul recipientului.

Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să urmați instrucțiunile locale privind modul corect de eliminare a recipientului.

Pot exista legi locale privind modul în care trebuie să aruncați stilourile preumplute folosite.

Nu aruncați recipientul de eliminare a obiectelor ascuțite uzat în gunoiul menajer decât dacă reglementările locale permit acest lucru. **Nu** reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite uzat.