

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Dawnzera 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 80 mg donidalorsenu (ako donidalorsenu sodného) v 0,8 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až žltý roztok s pH približne 7,4 a osmolalitou približne 290 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dawnzera je indikovaná na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov dedičného angioedému (*hereditary angioedema*, HAE) u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s diagnózou a liečbou pacientov s HAE.

Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších je 80 mg donidalorsenu subkutánnou injekciou raz mesačne.

Dávkovací interval 80 mg raz za 2 mesiace sa môže zväčšiť, ak je pacient dobre kompenzovaný (napr. bez záchvatu) najmenej 3 mesiace počas podávania Dawnzery.

Na základe klinických údajov sa postupné znižovanie miery výskytu záchvatov pozoruje už v 1. týždni po počiatočnej dávke donidalorsenu s očakávaným maximálnym účinkom po 1 mesiaci.

U pacientov s normálnou hladinou C1-INH HAE (nC1-INH), u ktorých po 4 mesiacoch liečby nedošlo k dostatočnému zníženiu miery výskytu záchvatov, sa má zvážiť prerušenie liečby (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dawnzera nie je určená na liečbu akútnych záchvatov HAE (pozri časť 4.4).

Vynechaná dávka

V prípade vynechania dávky je potrebné pacienta alebo opatrovateľa poučiť, aby dávku podali čo najskôr. Potom sa má v dávkovaní pokračovať s predpísanou frekvenciou dávkovania (raz za mesiac alebo raz za 2 mesiace) od dátumu naposledy podanej dávky.

Osobitné populácie

Starší ľudia

U pacientov nad 65 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky donidalorsenu (pozri časť 5.2).

Dawnzera sa neskúmala u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou. Donidalorsen sa má u týchto pacientov používať len v prípade, že predpokladaný klinický prínos preváži riziko.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky donidalorsenu. Dawnzera sa neskúmala u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou alebo s konečným štádiom ochorenia obličiek. Donidalorsen sa má u týchto pacientov používať len v prípade, že predpokladaný klinický prínos preváži riziko.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť donidalorsenu u detí vo veku < 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pozri časti 4.8 a 5.1.

Prechod z iných profylaktických liekov na HAE

U pacientov, ktorí menia svoju profylaktickú liečbu HAE z berotralstatu, inhibítora C1 -esterázy, alebo lanadelumabu na Dawnzeru, sa odporúčajú nasledujúce liečebné harmonogramy (tabuľka 1) (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1: Liečebný plán pre pacientov, ktorí prechádzajú z inej profylaktickej liečby na Dawnzeru.

Iná profylaktická liečba	Odporúčaný liečebný plán pri prechode na Dawnzeru
Berotralstat	Pokračujte v užívaní aktuálnej dávky berotralstatu 14 dní po začatí liečby Dawnzerou.
Inhibitor C1-esterázy	Pokračujte v užívaní aktuálnej dávky inhibítora C1 -esterázy 14 dní po začatí liečby Dawnzerou.
Lanadelumab	Poslednú dávku lanadelumabu podajte 14 dní pred začatím liečby Dawnzerou.

Spôsob podávania

Dawnzera je určená len na subkutánne použitie.

Dawnzera sa má podávať ako subkutánna injekcia do brucha alebo hornej časti stehna. Do hornej časti ramena ho môžu podávať len opatrovatelia. Odporúča sa meniť miesto podania injekcie.

Dawnzera sa nesmie podávať do oblastí, kde je koža citlivá, s podliatinami, červená, tvrdá, infikovaná alebo sfarbená.

Po riadnom zaškolení o správnej technike podávania subkutánnej injekcie môže pacient alebo opatrovateľ podať Dawnzeru, ak to lekár pokladá za vhodné. Komplexné pokyny na podávanie pomocou naplneného pera sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa a v pokynoch na použitie.

Ďalšie pokyny na prípravu a špeciálne opatrenia pri manipulácii, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť vrátane anafylaxie

Boli pozorované reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). V prípade závažnej reakcie z precitlivenosti sa podávanie donidalorsenu musí okamžite zastaviť a musí sa začať vhodná liečba.

Pacienti musia byť poučení o prejavoch a príznakoch reakcií z precitlivenosti a poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc a prestali používať donidalorsen, ak sa vyskytnú závažné reakcie z precitlivenosti.

Všeobecné

Dawnzera nie je určená na liečbu akútnych záchvatov HAE. V prípade prepuknutia záchvatu HAE sa má začať individualizovaná liečba schváleným záchranným liekom.

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití donidalorsenu u pacientov s HAE - s HAE-nC1INH (pozri časť 5.1). Neočakáva sa, že pacienti s HAE nC1-INH s mutáciami, ktoré nie sú spojené s dráhou kallikreín-kinínového systému (KKS), budú reagovať na Dawnzeru.

Ak je to možné, odporúča sa vykonať genetické testovanie podľa aktuálnych smerníc HAE a prerušiť liečbu, ak sa nepozoruje klinická odpoveď (pozri časti 4.2 a 5.1).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s donidalorsenom. Štúdie *in vitro* ukazujú, že donidalorsen nie je substrátom ani inhibítorom transportérov, neinteraguje s vysoko viazanými aktívnymi látkami plazmatických proteínov a nie je substrátom ani inhibítorom/induktorom enzýmov cytochrómu P450 (CYP). Neočakáva sa, že by donidalorsen spôsobil alebo bol ovplyvnený liekovými interakciami sprostredkovanými transportérmi lieku, väzbou na plazmatické proteíny alebo enzýmami CYP.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 výsledkov tehotenstva) o použití donidalorsenu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu donidalorsenu počas gravidity.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie donidalorsenu/metabolitov do mlieka (pozri 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu donidalorsenom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o účinku tohto lieku na fertilitu u ľudí. Donidalorsen nemal žiadny vplyv na fertilitu ani toxicitu raného embryonálneho vývoja u myšacích modelov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dawnzera nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) u pacientov liečených 80 mg donidalorsenu každé 4 týždne boli reakcie v mieste podania injekcie (24,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie spojené s donidalorsenom pozorované v klinických skúšaniach sú uvedené v tabuľke nižšie.

Všetky ADR sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie; veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na donidalorsen

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia na liek	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť (vrátane anafylaxie)	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie ^a	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov ^b	Veľmi časté

^a K reakciám v mieste podania injekcie patria aj: erytém, zmena farby, bolesť, pruritus, stvrdnutie, hematóm, podliatiny, exfoliácia, precitlivenosť a opuch.

^b Hlavne mierna a väčšinou ide o alanínaminotransferázu (ALT) a aspartátaminotransferázu (AST).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť vrátane anafylaxie

V klinických skúšaniach bola u jedného pacienta hlásená závažná anafylaktická reakcia z precitlivenosti. Medzi príznaky patrili generalizovaná vyrážka, dyspnoe, bolesť na hrudníku a periorálny opuch (pozri časti 4.3 a 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

Počas dvojito zaslepených, placeboom kontrolovaných skúšaní boli pozorované reakcie v mieste podania injekcie. Žiadna reakcia v mieste podania injekcie nebola závažná, boli mierne až stredne závažné a vo všeobecnosti časom ustúpili. U niektorých pacientov reakcie v mieste podania injekcie, ako je erytém v mieste podania injekcie, pruritus v mieste podania injekcie a zmena sfarbenia v mieste podania injekcie trvali 2 alebo viac dní. U jedného pacienta, ktorý dostal vyššie dávky, než boli dávky uvedené v protokole, viedla zmena sfarbenia kože v mieste podania injekcie k trvalému ukončeniu liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť donidalorsenu bola hodnotená v dvojito zaslepenom, placeboom kontrolovanom klinickom skúšaní u podskupiny 7 dospievajúcich pacientov vo veku 12 až 17 rokov. Bezpečnostný profil u týchto dospievajúcich pacientov bol podobný ako profil pozorovaný u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie na identifikáciu potenciálnych prejavov a príznakov predávkovania. Ak sa objavia príznaky, odporúča sa symptomatická liečba. Nie je k dispozícii žiadne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné hematologické liečivá, liečivá na dedičný angioedém, ATC kód: B06AC09.

Mechanizmus účinku

Donidalorsen je 2'-O-metoxetyl-modifikovaný antisense oligonukleotid (ASO) konjugovaný na triantenárnu N-acetylgalaktozamínovú (GalNAc₃) funkčnú časť, ktorá spôsobuje degradáciu prekallikreínovej (PKK) mRNA sprostredkovanú ribonukleázou H1 (RNase H1) selektívnou väzbou na PKK mRNA, čo vedie k zníženej produkcii proteínu PKK. PKK je proenzým pre plazmatický kallikreín, ktorý vedie k uvoľneniu bradykinínu, silného vazodilatátora spôsobujúceho zápal a opuch pri HAE.

Farmakodynamické účinky

V skúšaní 1, v 24-týždňovom, multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placeboom kontrolovanom skúšaní u dospelých a pediatrických pacientov (≥ 12 rokov) s HAE 1 alebo HAE 2 (pozri klinickú účinnosť a bezpečnosť nižšie) sa pozorovalo zníženie koncentrácií PKK v plazme. Priemerná percentuálna zmena v minimálnych plazmatických koncentráciách PKK od východiskovej hodnoty po 24. týždeň preukázala zníženie o 73 % a 47 % po liečbe 80 mg donidalorsenom každé 4 týždne a každých 8 týždňov (v uvedenom poradí) v porovnaní so znížením o 2 % v skupine s placeboom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť lieku Dawnzera na prevenciu záchvatov angioedému u pacientov sa skúmala v skúšaní 1.

Skúšanie 1 – „OASIS-HAE“

Skúšanie 1 zahŕňalo 90 (48 žien a 42 mužov) dospelých a pediatrických pacientov (≥ 12 rokov) s najmenej 2 záchvatmi potvrdenými skúšajúcim lekárom počas 8-týždňového nábehového obdobia, ktorí dostali najmenej 1 dávku skúšaného lieku. Pediatrickí pacienti boli 7 adolescenti vo veku 12 rokov a viac; ďalej boli do skúšania zaradení 2 starší pacienti (≥ 65 rokov). 3 pacienti mali východiskovú telesnú hmotnosť < 50 kg, z toho 2 boli adolescenti (pozri tiež časť 5.2). Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do 1 z 2 skupín, pričom dostávali skúšanú liečbu buď raz za 4 týždne (skupina q4wks) alebo raz za 8 týždňov (skupina s q8wks). V každej skupine boli pacienti randomizovaní v pomere 3:1 do skupiny, ktorá dostávala Dawnzeru 80 mg alebo rovnaký objem placebo. 2 skupiny, ktorým bolo podávané placebo, boli zlúčené na analýzu. Pacienti museli pred vstupom do skúšania ukončiť liečbu inými liekmi na profylaxiu HAE, no všetkým pacientom bolo povolené používať záchranné lieky na liečbu akýchkoľvek náhlych prepuknutí záchvatov HAE.

Celkovo 93 % pacientov malo HAE 1 a 7 % malo HAE 2. Anamnéza záchvatov laryngálneho angioedému bola hlásená u 52 % pacientov a 18 % pacientov užívalo profylaktickú liečbu pred zaradením. Priemerná miera výskytu záchvatov HAE počas prospektívneho nábehového obdobia (východisková miera výskytu záchvatov) bola 3,33 (smerodajná odchýlka 2,086) záchvatov/4 týždne a miera výskytu záchvatov > 2 záchvaty/4 týždne sa pozorovala celkovo u 69 % pacientov.

Donidalorsen podávaný každé 4 alebo 8 týždňov spôsobil štatisticky významné zníženie miery výskytu záchvatov HAE (počet záchvatov HAE potvrdených skúšajúcim lekárom za 4 týždne) v porovnaní s placebom. V liečebných skupinách s Dawnzerou sa počas celého obdobia liečby pozorovala pretrvávajúca odpoveď na donidalorsen s priemerným poklesom v miere výskytu záchvatov HAE oproti východiskovej hodnote.

Tabuľka 3: Výsledky primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov účinnosti (celková analýza)

Štatistiky cieľových ukazovateľov	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg q4wks (N = 45)	Dawnzera 80 mg q8wks (N = 23)
Miera výskytu záchvatov HAE za 4 týždne od východiskového stavu po 24. týždeň*			
Priemerná miera (95 % IS) výskytu záchvatov podľa metódy LS	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% zníženie (95 % IS) v porovnaní s placebom		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
Hodnota p chí-kvadrát podľa Waldovho testu		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
Miera výskytu záchvatov HAE za 4 týždne od 4. do 24. týždňa			
Priemerná miera (95 % IS) výskytu záchvatov podľa metódy LS počnúc druhou dávkou (4. týždeň)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% zníženie (95 % IS) v porovnaní s placebom počnúc druhou dávkou (4. týždeň)		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
Hodnota p chí-kvadrát podľa Waldovho testu		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
Miera výskytu miernych alebo závažných[†] záchvatov HAE za 4 týždne od 4. do 24. týždňa			

Štatistiky cieľových ukazovateľov	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg q4wks (N = 45)	Dawnzera 80 mg q8wks (N = 23)
Priemerná miera (95 % IS) výskytu miernych alebo závažných záchvatov podľa metódy LS počnúc druhou dávkou (4. týždeň)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% zníženie (95 % IS) v porovnaní s placebom počnúc druhou dávkou (4. týždeň)		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
Hodnota p chí-kvadrát podľa Waldovho testu		< 0,001 [‡]	NS
Záchvaty HAE za 4 týždne vyžadujúce akútnu liečbu od 4. do 24. týždňa			
Priemerná miera (95 % IS) výskytu HAE záchvatov vyžadujúcich akútnu liečbu podľa metódy LS počnúc druhou dávkou (4. týždeň)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% zníženie (95 % IS) v porovnaní s placebom počnúc druhou dávkou (4. týždeň)		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
Hodnota p chí-kvadrát podľa Waldovho testu		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

IS = interval spoľahlivosti; HAE = dedičný angioedém; LS = najmenší štvorec; N = počet pacientov v danej liečebnej skupine; NS = štatisticky nevýznamné; q4wks = každé 4 týždne; q8wks = každých 8 týždňov.

* Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti = porovnanie časovo normalizovaného počtu záchvatov HAE potvrdených skúšajúcim lekárom za 4 týždne od východiskovej hodnoty do 24. týždňa medzi skupinou s liekom Dawnzera 80 mg q4wks a skupinou s placebom.

† Stredne závažné: mierne až stredne závažné obmedzenie aktivity, vyžaduje sa určitá pomoc; závažné: výrazné obmedzenie aktivity, vyžaduje sa pomoc.

‡ Štatisticky významné.

U 4 dospievajúcich pacientov (vo veku od 12 do 17 rokov) v skupine s q4wks sa pozoroval pokles o 97,1 % (95 % IS: -106,26 %; -88,01 %) oproti východiskovej hodnote (nábehové obdobie) v časovo normalizovanej miere výskytu záchvatov HAE (za 4 týždne) od 0. do 24. týždňa.

Ďalšie vopred definované sekundárne cieľové ukazovatele skúšania zahŕňali podiel účastníkov s odpoveďou na skúšaný liek a percento pacientov, ktorí mali dobre kompenzovanú aktivitu angioedému. Podiel pacientov s $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ a 100% (bez záchvatov) znížením miery výskytu záchvatov HAE oproti východiskovej hodnote od 4. do 24. týždňa v liečebnej skupine s Dawnzerou bol 93 %, 82 %, 62 % a 53 %, v uvedenom poradí, v skupine s 80 mg q4wks a 83 %, 65 %, 48 % a 35 %, v uvedenom poradí, v skupine s 80 mg q8wks v porovnaní so skupinou s 27 %, 18 %, 9 % a 9 %, v uvedenom poradí, v skupine s placebom.

Počet pacientov, ktorí mali dobre kompenzované ochorenie vo 24. týždni v liečebnej skupine s Dawnzerou na základe skóre testu kompenzácie angioedému (AECT) ≥ 10 vo 24. týždni, bol 41 (91 %) v skupine s dávkou 80 mg q4wks a 17 (74 %) v skupine s dávkou 80 mg q8wks v porovnaní s 9 (41 %) v skupine s placebom.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Zlepšenie bolo pozorované v liečebných skupinách s Dawnzerou v porovnaní so skupinou s placebom v celkovom skóre dosiahnutom v dotazníku kvality života pri angioedéme (AE-QoL). Zníženie o 6 bodov sa považuje za klinicky významné zlepšenie. Pre celkové skóre AE-QoL vo 24. týždni bol najmenší štvorec priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote v liečebnej skupine s Dawnzerou

-24,8 a -19,9 v skupine s dávkou 80 mg q4wks ($p < 0,001$) a v skupine s dávkou 80 mg q8wks, v uvedenom poradí, v porovnaní s -6,2 v skupine s placebom.

Skúšanie 2 – „OASISplus“

Celkovo 147 dospelých a pediatrických pacientov (≥ 12 rokov) s HAE 1 alebo HAE 2 dostalo v nezaslepenom rozšírenom skúšaní (skúšanie 2) najmenej 1 dávku Dawnzery v priebehu najviac 3 rokov. Z nich bolo v minulosti 83 pacientov liečených Dawnzerou alebo placebom v skúšaní 1 a boli zaradení do skupiny s prechodom do rozšíreného skúšania. Pacienti bez prechodu do rozšíreného skúšania ($n = 64$) pokračovali v užívaní predchádzajúcej profylaktickej liečby HAE (berotralstat, inhibitory C1 -esterázy alebo lanadelumab) počas nábehového obdobia v súlade s príslušnými odporúčanými liečebnými harmonogramami na základe polčasu rozpadu jednotlivých liekov (pozri časť 4.2).

Skupina s prechodom do nezaslepeného rozšíreného skúšania (pacienti s prechodom zo skúšania 1, $n = 83$)

Po 52 týždňoch liečby Dawnzerou pacienti vykazovali trvalé priemerné zníženie miery výskytu záchvatov HAE o 93 % v porovnaní s východiskovou mierou (0,22 v porovnaní s 3,42 záchvatu/4 týždne), pričom miera kompenzácie ochorenia meraná na základe skóre AECT sa zvýšila z 20,3 % na 91,3 % v skupine Q4W a zo 41,7 % na 100,0 % v skupine Q8W a zlepšilo sa aj skóre AE-QoL v 24. týždni.

Skupina bez prechodu (pacienti, ktorí boli v minulosti dlhodobo liečení inými profylaktickými liekmi na HAE, $n = 64$)

Pri prechode na Dawnzeru z lanadelumabu, berotralstatu alebo inhibítora C1-esterázy nebolo pozorované žiadne zvýšenie miery výskytu záchvatov HAE, pričom priemerné miery sa znížili o 66,1 % (95 % IS; -79,69; -52,55) v 52. týždni, celková miera kompenzácie ochorenia meraná na základe skóre AECT sa do 16. týždňa zlepšila zo 66,7 % na 93,0 % a skóre AE-QoL sa významne znížilo vo všetkých skupinách.

Skúšanie 3 – skúšanie fázy 2 vrátane pacientov s HAE-nC1INH

Skúšanie 3 fázy 2 malo nezaslepené rameno pre pacientov s HAE-nC1INH. Zahŕňalo 3 dospelých pacientov, ktorí dostávali 80 mg donidalorsenu každé 4 týždne počas najviac 16 týždňov. Žiadny z týchto pacientov nemal potvrdenú mutáciu faktora XII, plazminogénu ani angiopoetínu-1 a iba jeden mal pozitívny nález v rodinnej anamnéze.

U pacientov s 3 HAE-nC1-INH došlo počas obdobia liečby k celkovému zníženiu miery výskytu záchvatov HAE o 76 %. Zníženie priemernej miery výskytu záchvatov HAE bolo zo 4,23 záchvatov/4 týždne počas nábehového obdobia na 1,52 záchvatu/4 týždne od východiskového stavu po 16. týždeň. Jeden pacient bol od 1. týždňa do ukončenia liečby bez záchvatu. Kvalita života sa súčasne zlepšila.

U všetkých troch zaradených pacientov s HAE s normálnymi funkčnými a antigénnymi hladinami C1-inhibítora po mesačnom podávaní 80 mg donidalorsenu bolo pozorované zníženie mesačnej miery výskytu záchvatov angioedému potvrdenej skúšajúcim lekárom.

Imunogenicitá

Bežne boli zistené protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA). ADA nemali vplyv na maximálne plazmatické koncentrácie, ale zvýšili najnižšie plazmatické koncentrácie. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz o vplyve ADA na farmakodynamiku, účinnosť alebo bezpečnosť, dostupné údaje sú však obmedzené na vyvodenie definitívnych záverov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Dawnzerou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe dedičného angioedému na rutinnú prevenciu opakujúcich sa záchvatov dedičného angioedému. Pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti donidalorsenu boli hodnotené po subkutánnom podaní viacerých dávok každé 4 týždne u zdravých účastníkov a každé 4 týždne alebo každých 8 týždňov u pacientov s HAE.

Expozícia Donidalorsenu (plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase [AUC]) sa zvyšovala spôsobom závislým od dávky po subkutánných dávkach v rozsahu od 20 do 80 mg u zdravých dobrovoľníkov, ale bola vyššia ako dávka úmerná dávke v celom rozsahu dávok.

Populačné odhady (geometrický priemer) maximálnej plazmatickej koncentrácie v ustálenom stave ($C_{max,ss}$), minimálnej plazmatickej koncentrácie ($C_{trough,ss}$) a plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie v priebehu dávkovacieho intervalu ($AUC_{\tau,ss}$) sú uvedené v tabuľke 4. Po opakovanom podaní dávok každé 4 týždne sa v plazme nepozorovala akumulácia donidalorsenu C_{max} a AUC.

Tabuľka 4: Súhrn simulovaných farmakokinetických parametrov z populačnej farmakokinetickej analýzy po podaní dávky donidalorsenu 80 mg q4wks alebo 80 mg q8wks u pacientov s HAE v rovnovážnom stave

Farmakokinetické parametre (geometrický priemer)	Donidalorsen	
	80 mg každé 4 týždne	80 mg každých 8 týždňov
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5 240	5 210

$AUC_{\tau,ss}$ = plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase počas dávkovacieho intervalu v ustálenom stave; $C_{max,ss}$ = maximálna plazmatická koncentrácia v ustálenom stave; $C_{trough,ss}$ = minimálna plazmatická koncentrácia v ustálenom stave; q4wks = každé 4 týždne; q8wks = každých 8 týždňov.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa donidalorsen absorbuje v čase do maximálnej plazmatickej koncentrácie približne 2,5 hodiny po podaní dávky na základe odhadov populácie.

Distribúcia

Očakáva sa, že Donidalorsen sa po subkutánnom podaní bude primárne distribuovať do pečene a kôry obličiek. Populačný odhad zdanlivého distribučného objemu v centrálnom (V_c/F) a periférnom (V_p/F) kompartmente bol 69,8 l a 1 840 l, v uvedenom poradí. Donidalorsen je vysoko viazaný na proteíny ľudskej plazmy (> 98 % viazaný) *in vitro*.

Biotransformácia

Donidalorsen sa metabolizuje endo- a exonukleázami na krátke oligonukleotidové fragmenty rôznej veľkosti v pečeni.

Eliminácia

Populačný odhad terminálneho polčasu eliminácie donidalorsenu u typického pacienta s HAE je približne 1 mesiac.

Priemerný podiel nezmenenej ASO eliminovanej v moči bol menej ako 1 % podanej dávky u zdravých účastníkov v priebehu 24 hodín. Metabolity súvisiace s linkerom sa uvoľňujú do obehu minimálne a následne sa rýchlo vylučujú do moču alebo stolice.

Špeciálne populácie

Populačné analýzy farmakokinetiky a farmakodynamiky nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike ani farmakodynamike donidalorsenu na základe veku (12 až 74 rokov), pohlavia, mierneho poškodenia obličiek ($eGFR \geq 60$ až < 90 ml/min/1,73 m²) alebo mierneho poškodenia pečene (celkový bilirubín $\leq 1 \times ULN$ a AST $> 1 \times ULN$ alebo celkový bilirubín > 1 až $1,5 \times ULN$ a akákoľvek AST). Čo sa týka telesnej hmotnosti, predpovedané hodnoty AUC donidalorsenu pre telesnú hmotnosť v rozsahu 30 – 40 kg boli $> 17\,500$ ng·h/ml, $> 10\,000$ ng·h/ml pre telesnú hmotnosť 40 – 50 kg a približne $10\,000$ ng·h/ml pre telesnú hmotnosť 50 – 60 kg. Zodpovedajúce hodnoty pre pacientov s telesnou hmotnosťou > 60 kg boli $< 7\,500$ ng·h/ml. Donidalorsen sa neskúmal u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, s konečným štádiom ochorenia obličiek alebo so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe bežných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogénnosť

V 6-mesačnej štúdii karcinogenity u transgénnych myší (Tg.rasH2) subkutánne podávanie donidalorsenu (5, 10, 20 alebo 60 mg/kg) alebo náhrady špecifickej pre hlodavcov (10 mg/kg) raz za 2 týždne nevedlo k zvýšeniu malígnych nádorov, čo naznačuje neprítomnosť karcinogénneho rizika pre ľudí.

Genotoxicita

Donidalorsen mal negatívne výsledky na genotoxicitu v testoch *in vitro* (bakteriálna reverzná mutácia, chromozomálna aberácia v pľúcnych bunkách škrečka čínskeho) a v analýzach *in vivo* (mikrojadrá myšej kostnej drene).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Subkutánne podávanie donidalorsenu (0, 5, 10 alebo 20 mg/kg/týždeň) alebo aktívneho inhibítora PKK (5 mg/kg/týždeň) hlodavcov myšiam každý druhý deň počas gravidity a týždenne počas laktácie nespôsobovalo žiadne nežiaduce účinky na prenatálny a postnatálny vývoj.

V štúdii prenatálneho a postnatálneho vývinu u myší sa koncentrácie donidalorsenu v mlieku dojčiacich myší zvyšovali spôsobom závislým od dávky pri dávkach ≥ 10 mg/kg/týždeň, ale tieto koncentrácie donidalorsenu v mlieku boli $> 3\,000$ -násobne nižšie ako koncentrácie pozorované v tkanive. Aj keď sa donidalorsen zistil v mlieku dojčiacich myší, systémová expozícia u mláďat sa neočakávala z dôvodu nedostatočnej perorálnej absorpcie donidalorsenu.

V štúdiách na zvieratách podávanie donidalorsenu alebo farmakologicky aktívnej náhrady špecifickej pre hlodavcov v kombinovanej štúdii fertility a toxicity embryofetálneho vývoja u myší nevedlo k účinkom na fertilitu u samcov a samic alebo na embryofetálny vývoj.

Subkutánne podávanie donidalorsenu (0, 1, 4 alebo 10 mg/kg/týždeň) alebo aktívneho inhibítora prekallikreínu (PKK) (4 mg/kg/týždeň) hlodavcov samcom a samiciam myší týždenne, pred párením a počas párenia a následne ďalej každý druhý deň u samic počas obdobia organogenézy nevedlo k žiadnym nežiaducim účinkom na fertilitu, graviditu ani embryofetálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogénfosforečnan sodný (E 339)
Hydrogénfosforečnan disodný (E 339)
Chlorid sodný
Voda na injekcie
Kyselina chlorovodíková (E 507) (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Dawnzera sa môže uchovávať v pôvodnom obale pri izbovej teplote (do 30 °C) počas jedného obdobia maximálne 6 týždňov, ale nie po dátume expirácie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,8 ml sterilného roztoku v jednorazovej injekčnej striekačke zo skla typu I s nasadenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele, pevným krytom ihly a silikónovou chlórbutylovou elastomérovou piestovou zátkou. Naplnená primárna nádoba a pero sa namontujú na naplnené pero, ktoré je označené a zabalené v nepriehľadnej škatuli s priehradkou na zaistenie naplneného pera a ochranu pred svetlom.

Veľkosť balenia s jedným naplneným perom.

Veľkosť balenia s tromi naplnenými perami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred začatím liečby musia byť pacienti a/alebo opatrovatelia vyškolení v správnej príprave a podávaní Dawnzery (pozri pokyny na použitie).

- Naplnené pero s jednou dávkou sa má vybrať z chladničky 30 minút pred podaním injekcie, aby dosiahlo izbovú teplotu. Nesmú sa používať iné metódy ohrievania.
- Naplnené pero sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Roztok má byť číry a bezfarebný až žltý. Roztok sa nesmie injekčne podať, ak vyzerá byť zmrazený. Naplnené pero sa nesmie používať, ak pred podaním spozorujete zákal, častice alebo zmenu farby.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Dawnzera 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere
donidalorsen

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 80 mg donidalorsenu (ako donidalorsenu sodného) v 0,8 ml roztoku

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

dihydrogénfosforečnan sodný (E 339), hydrogénfosforečnan disodný (E 339), chlorid sodný, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (E 507), hydroxid sodný (E 524). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero

3 naplnené perá

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie.
Subkutánne použitie.

Tu otvoriť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú sa v chladničke.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas jedného obdobia maximálne 6 týždňov.

Dátum vybratia: _____

Naplnené pero uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. MENO A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/2001/001 (balenie s jedným perom)

EU/1/25/2001/002 (balenie s tromi perami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Dawnzera

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÉ PERO**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dawnzera 80 mg injekcia
donidalorsen
SC

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Šarža

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,8 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Dawnzera 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere donidalorsen

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Dawnzera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dawnzeru
3. Ako používať Dawnzeru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dawnzeru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Dawnzera a na čo sa používa

Dawnzera je druh lieku nazývaný antisense oligonukleotidový inhibítor, ktorý obsahuje liečivo donidalorsen. Používa sa u pacientov vo veku 12 rokov a viac s dedičným angioedémom (HAE) na prevenciu záchvatov angioedému.

HAE je dedičné ochorenie, pri ktorom krv nemá dostatok proteínu nazývaného „inhibítor C1“ alebo pri ktorom inhibítor C1 nefunguje správne. To vedie k príliš veľkému množstvu „plazmatického kallikreínu“, čo zase produkuje vyššie hladiny látky nazývanej bradykinín v krvnom obeh. Vysoké hladiny bradykinínu spôsobujú rozšírenie krvných ciev a únik tekutín do okolitého tkaniva, čo vedie k opuchovým záchvatom pozorovaným pri HAE. Medzi príznaky môže patriť bolesť žalúdka a opuch rúk a chodidiel, tváre, očných viečok, pier alebo jazyka, hrtanu (larynx), čo môže sťažiť dýchanie, genitálií, brucha a čriev.

Liečivo v Dawnzere, donidalorsen, blokuje aktivitu kallikreínu v plazme, čo pomáha znižovať množstvo bradykinínu v krvnom obeh a zabraňuje príznakom HAE.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dawnzeru

Nepoužívajte Dawnzeru

Ak ste alergický/á na donidalorsen alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Dawnzeru, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Dawnzera môže spôsobiť závažné alergické reakcie (pozri časť 4). Ak máte závažnú alergickú reakciu na Dawnzeru, **okamžite** vyhľadajte pohotovostnú lekársku pomoc. Príznaky môžu zahŕňať nasledovné:

- vyrážka
- ťažkosti s dýchaním
- pocit zvierania hrudníka
- sipot
- opuch okolo úst
- rýchly tlkot srdca

Dawnzera nie je určená na použitie počas akútneho záchvatu HAE. Ak sa u vás vyskytne prepuknutie záchvatu HAE, na jeho liečbu by ste mali použiť svoj bežný záchranný liek.

Deti a dospievajúci

Dawnzera sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov. V tejto vekovej skupine nebol skúmaný.

Iné lieky a Dawnzera

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nie je známe, že by Dawnzera ovplyvňovala iné lieky alebo bola ovplyvnená inými liekmi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti Dawnzery počas tehotenstva a dojčenia. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu donidalorsenu počas gravidity.

Tento liek môže prechádzať do materského mlieka a nie je známe, či tento liek môže mať vplyv na vaše dieťa. Váš lekár s vami prediskutuje, či máte ukončiť liečbu týmto liekom počas dojčenia alebo či máte prestať dojčiť.

Váš lekár s vami prediskutuje riziká a prínosy používania tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dawnzera obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na naplnené pero, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Dawnzeru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dawnzera je roztok dodávaný v jednorazovom naplnenom pere na injekciu.

Kolko Dawnzery použiť

Odporúčaná dávka je jedno naplnené pero raz za mesiac. Ak ste nemali záchvat dlhší čas, lekár môže zmeniť dávku na jedno pero každé 2 mesiace.

Ako si podať Dawnzeru

Vaša liečba sa začne a budete sa liečiť pod dohľadom lekára so skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s HAE. Po príslušnom zaškolení si vy alebo opatrovateľ môžete injekčne podať tento liek. Lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vám pred prvým použitím ukážu, ako správne pripraviť a podať Dawnzeru. Nepodávajte injekciu sebe ani nikomu inému, kým nebudete vyškolení na injekčné podávanie lieku.

Ak si injekčne podávate Dawnzeru sami alebo vám ju podáva váš opatrovateľ, vy alebo váš opatrovateľ si musíte pozorne prečítať a dodržiavať podrobné pokyny v „pokynoch na použitie“.

- Dawnzera sa má podávať pod kožu (subkutánna injekcia).
- **Nepodávajte** injekciu
 - do oblasti 5 cm od pupka,
 - do pokožky, ktorá je citlivá, s podliatinami, červená, tvrdá, infikovaná alebo ktorej sfarbenie sa zmenilo,
 - do jaziev alebo poškodenej kože.
- Ihlu zaveďte do tukového tkaniva v bruchu, do prednej časti stehna alebo zadnej časti nadlaktia.
- Injekcie do zadnej časti nadlaktia môžu podávať len opatrovatelia.
- Vždy podávajte injekciu lieku na iné miesto.
- Každé naplnené pero Dawnzera použite iba raz.

Ak použijete viac Dawnzery, ako máte

Ak použijete príliš veľa Dawnzery, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Ak zabudnete použiť Dawnzeru

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Vynechanú dávku podajte hneď, ako si spomeniete. Potom pokračujte v dávkovaní s predpísanou frekvenciou dávkovania (raz mesačne alebo raz za 2 mesiace) od dátumu naposledy podanej dávky.

Ak prestanete používať Dawnzeru

Je dôležité, aby ste si naďalej injekčne podávali Dawnzeru podľa pokynov svojho lekára, aj keď sa cítite lepšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Tento liek môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu (s častou frekvenciou: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Ak sa u vás vyskytne závažná alergická reakcia, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre**. Príznaky zahŕňajú:

- vyrážka
- ťažkosti s dýchaním
- pocit zvierania hrudníka
- sipot
- opuch okolo úst
- rýchly tlkot srdca

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Reakcie v mieste podania injekcie. Medzi príznaky môže patriť sčervenanie, zmena farby kože, bolesť, svrbenie, stvrdnutie, hematóm (krvácanie pod kožu v mieste podania injekcie), modriny, šupinaté kože, alergická reakcia alebo opuch.
- Krvné testy preukazujúce zmeny pečene.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Dawnzeru

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Naplnené pero uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené pero sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas jedného obdobia maximálne 6 týždňov, ale nie po dátume expirácie.

Ak skladujete Dawnzeru pri izbovej teplote, napíšte dátum vybratia na pôvodnú škatuľu. Dátum vybratia je maximálne 6 týždňov po vytiahnutí lieku z chladničky a musí sa zaznamenať na miesto uvedené na pôvodnom obale na uchovávanie pri izbovej teplote do 30 °C.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete nasledujúce:

- chýba priehľadné viečko alebo nie je nasadené,
- uplynul dátum expirácie (EXP) alebo dátum vybratia,
- liek vyzerá zmrazený, zakalený, sfarbený alebo obsahuje častice,
- naplnené pero vyzerá byť poškodené.

Nelikvidujte lieky domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Dawnzera obsahuje

- Liečivo je donidalorsen. Každé naplnené pero obsahuje 80 mg donidalorsenu (ako donidalorsenu sodného) v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú dihydrogénfosforečnan sodný (E 339), hydrogénfosforečnan disodný (E 339), chlorid sodný, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková (E 507) (na úpravu pH), hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH) – pozri časť 2 „Dawnzera obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Dawnzera a obsah balenia

Dawnzera je číry, bezfarebný až žltý injekčný roztok v naplnenom pere.

Dawnzera sa dodáva ako:

- jedno balenie obsahujúce jedno naplnené pero v škatuli,
- jedno balenie obsahujúce tri naplnené perá v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

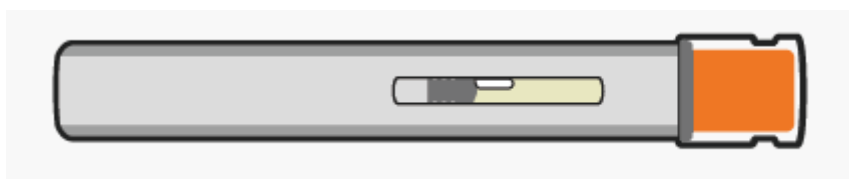
<----->

POKYNY NA POUŽITIE

Dawnzera 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Tieto pokyny na použitie obsahujú informácie o tom, ako injekčne podať **Dawnzeru** pomocou naplneného pera.

Skôr než začnete používať naplnené pero Dawnzera a vždy, keď dostanete náhradnú náplň, prečítajte si tieto pokyny na použitie. Môžu byť k dispozícii nové informácie. Tieto informácie nenahrádzajú rozhovor s poskytovateľom zdravotnej starostlivosti o vašom ochorení alebo liečbe. Váš poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vám alebo vášmu opatrovateľovi má ukázať, ako správne používať naplnené pero **Dawnzera**. Ak máte vy alebo váš opatrovateľ akékoľvek otázky, obráťte sa na svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.



Dôležité informácie:

- **Dawnzera** sa podáva výhradne ako injekcia pod kožu (subkutánne použitie).
- Každé naplnené pero obsahuje 1 jednu dávku a môže sa použiť iba 1-krát.
- **Neodstraňujte** priehľadný uzáver, kým nie ste pripravený/á na podanie **Dawnzery** (pozri krok 5).
- Naplnené pero **nedávajte** nikomu inému.
- Naplnené pero **nepoužívajte**, ak vyzerá byť poškodené.

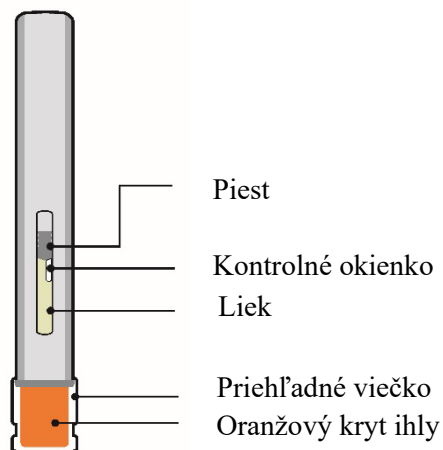
Informácie o uchovávaní:

- Naplnené pero uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C v pôvodnom obale.
- V prípade potreby sa naplnené pero môže uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C v pôvodnom obale maximálne 6 týždňov.
- Ak skladujete Dawnzeru pri izbovej teplote, napíšte dátum vybratia na pôvodnú škatuľu. Dátum vybratia je maximálne 6 týždňov po vytiahnutí lieku z chladničky a musí sa zaznamenať na miesto uvedené na pôvodnom obale na uchovávanie pri izbovej teplote do 30 °C.
- Ak naplnené pero uchovávané pri izbovej teplote nepoužijete do 6 týždňov, zlikvidujte ho.
- Naplnené pero uchovávajte v škatuli až do použitia.
- Naplnené pero **neuchovávajte** s odstráneným priehľadným viečkom.

Dawnzeru uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Prehľad lieku Dawnzera

Naplnené pero s jednou dávkou



Iné potreby (nie sú súčasťou balenia)



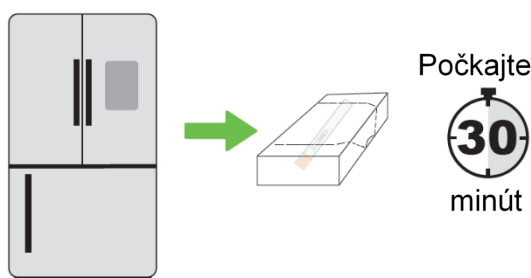
Príprava na injekčné podanie Dawnzery

Krok 1 Liek vyberte z chladničky

a) Vyberte naplnené pero z chladničky.

b) **Naplnené pero uchovávajte v pôvodnom obale** a pred podaním injekcie ho nechajte 30 minút, aby dosiahlo izbovú teplotu.

c) Po vybratí jedného naplneného pera z balenia s 3 perami z chladničky **vráťte zvyšné naplnené perá do chladničky** na budúce použitie, až kým ich nebudete potrebovať.



Nepokúšajte sa urýchliť proces ohrievania pomocou iných zdrojov tepla, ako je mikrovlnná rúra alebo horúca voda.

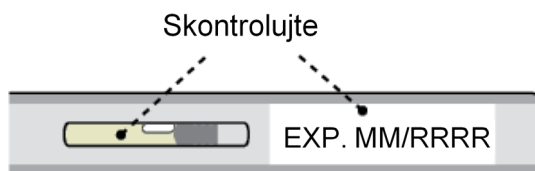
Krok 2 Skontrolujte liek

a) Skontrolujte dátum expirácie (EXP) na pere a tiež dátum vybratia na pôvodnom obale, ak bol liek skladovaný pri izbovej teplote do 30 °C.

b) Skontrolujte liek cez kontrolné okienko. Liek **Dawnzera** má byť číry a bezfarebný až žltý. Nesmú sa v ňom nachádzať žiadne častice. Vzduchové bubliny v roztoku sú normálne.

Naplnené pero **nepoužívajte**, ak:

- chýba priehľadné viečko alebo nie je nasadené,
- uplynul dátum expirácie (EXP) alebo dátum vybratia,
- liek vyzerá zmrazený, zakalený, sfarbený alebo obsahuje častice,
- naplnené pero vyzerá byť poškodené.



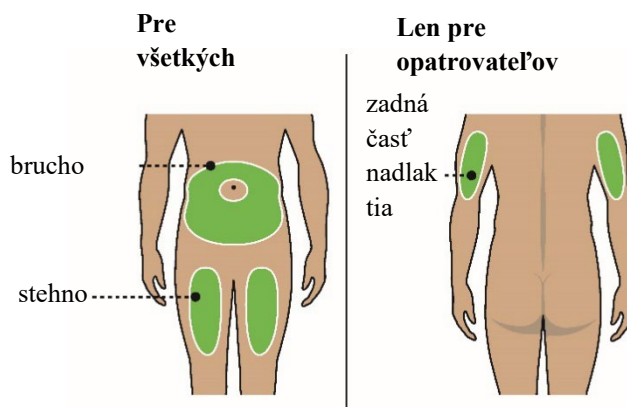
Krok 3 Vyberte miesto podania injekcie

a) Vyberte miesto podania injekcie – do brucha alebo prednej časti stehna.

b) Do zadnej časti nadlaktia môžu liek podávať len opatrovatelia.

Nepodávajte injekciu:

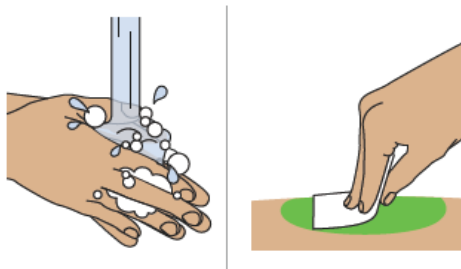
- do oblasti 5 cm od pupka,
- do pokožky, ktorá je citlivá, s podliatinami, červená, tvrdá, infikovaná alebo ktorej sfarbenie sa zmenilo,
- do jaziev alebo poškodenej kože,
- do miesta, do ktorého bola podaná predošlá injekcia.



Krok 4 Umyte si ruky a vyčistite miesto podania injekcie

a) Umyte si ruky mydlom a vodou.

b) Miesto podania injekcie očistite krúživým pohybom alkoholovým tampónom. Nechajte pokožku vyschnúť.



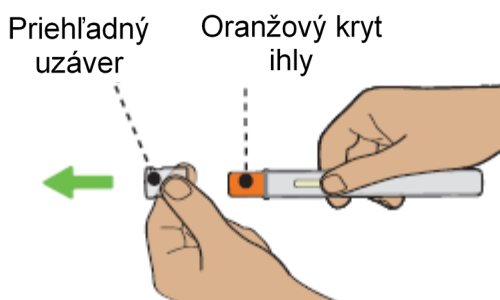
Pred podaním injekcie sa **nedotýkajte** vyčistenej pokožky.

Injekčné podanie Dawnzery

Krok 5 Odstráňte a vyhod'te priehľadné viečko

- a) Naplnené pero držte za stred tak, aby priehľadné viečko smerovalo od vás.
- b) Odstráňte priehľadné viečko tak, že ho vytiahnete rovným smerom. **Nevytáčajte** ho. Ihla je pod oranžovým krytom ihly.
- c) Priehľadný viečko odhod'te do nádoby na odpadky alebo nádoby na ostré predmety.

Priehľadný viečko **neodstraňujte** až do okamihu podania injekcie.
Kryt znovu **nenasadzujte** na naplnené pero.
Oranžový kryt ihly **netlačte** proti ruke ani prstu.



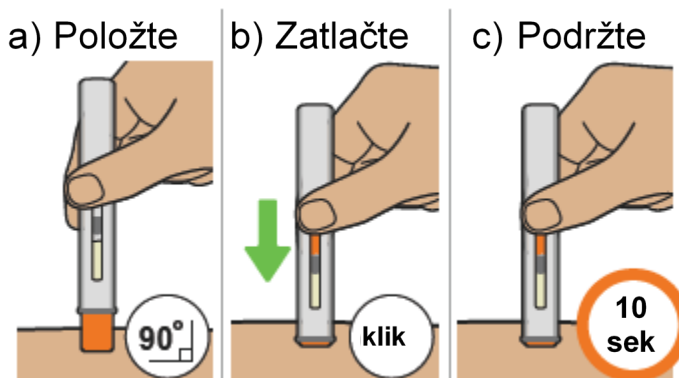
Krok 6 Začnite s podaním injekcie

- a) Naplnené pero držte v jednej ruke. Oranžový kryt ihly položte na kožu v 90-stupňovom uhle. Uistite sa, že vidíte kontrolné okienko.
- b) Pevne zatlačte a podržte naplnené pero priamo na koži. Pri začatí injekcie budete počuť cvaknutie.

Možno budete počuť druhé cvaknutie. Je to normálne. Podávanie sa ešte neskončilo.

- c) Naplnené pero držte 10 sekúnd pritlačené na koži, aby ste sa uistili, že bola podaná celá dávka.

Počas injekcie **nehýbte**, **neotáčajte** naplnené pero ani **nemeňte** jeho uhol.



Krok 7 Dokončíte injekciu

a) Skontrolujte, či sa oranžový piest posunul nadol a vyplnil celé kontrolné okienko. Ak oranžový piest nevyplní kontrolné okienko, možno ste nepodali celú dávku.

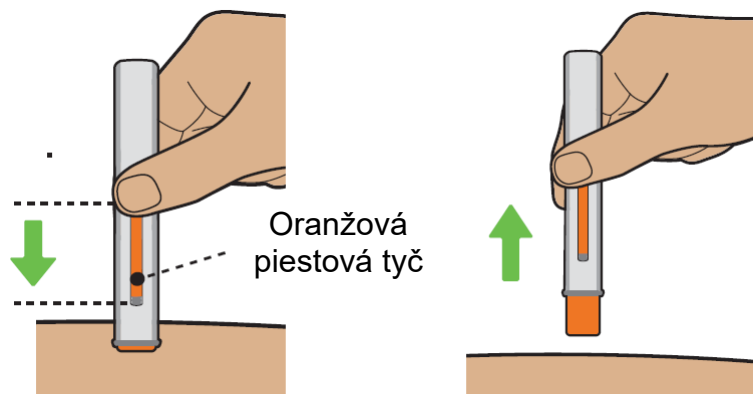
Ak k tomu dôjde alebo ak máte iné obavy, obráťte sa na svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

b) Naplnené pero odstráňte zdvihnutím rovno nahor. Po odstránení z kože sa oranžový kryt ihly zaistí na mieste a prekryje ihlu.

c) V mieste podania injekcie sa môže objaviť malé množstvo krvi alebo tekutiny. Je to normálne.

V prípade potreby pritlačte na oblasť podania injekcie vatový tampón alebo gázu a nalepte malý leukoplast.

Naplnené pero **nepoužívajte opakovane**.



Likvidácia Dawnzery

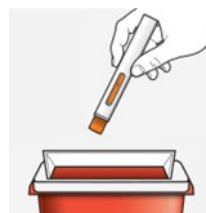
Krok 8 Naplnené pero odhod'te

a) Použité naplnené pero ihneď po použití odhod'te do nádoby na ostré predmety.

Naplnené pero **nevyhadzujte** do domového odpadu.

Nerecyklujte použitú nádobu na ostré predmety.

Naplnené pero ani priehľadný uzáver **nepoužívajte opakovane**.



Ak nemáte nádobu na ostré predmety, môžete použiť nádobu v domácnosti, ktorá:

- je vyrobená z odolného plastu,
- sa dá zatvoriť tesne priliehajúcim vekom odolným proti prepichnutiu bez toho, aby sa mohli vysunúť ostré predmety,
- je vo zvislej a stabilnej polohe počas používania,
- neprepúšťa von tekutiny a
- je príslušne označená, aby ste upozornili na nebezpečný odpad vnútri nádoby.

Keď je vaša nádoba na likvidáciu ostrých predmetov takmer plná, budete musieť postupovať podľa miestnych pokynov pre správny spôsob likvidácie nádoby na ostrý odpad. Na likvidáciu použitých naplnených pier sa môžu vzťahovať miestne zákony.

Nevyhadzujte použitú nádobu na ostré predmety do domového odpadu, pokiaľ to nepovoľujú miestne predpisy. **Nerecyklujte** použitú nádobu na ostré predmety.