

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Dawnzera 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg donidalorsena (v obliki natrijevega donidalorsenata) v 0,8 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do rumena raztopina s pH približno 7,4 in osmolalnostjo približno 290 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dawnzera je indicirano za rutinsko preprečevanje ponavljajočih se napadov hereditarnega angioedema (HAE) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov s HAE.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, je 80 mg donidalorsena s subkutano injekcijo enkrat mesečno.

O intervalu odmerjanja 80 mg enkrat na 2 meseca je možno razmisliti, če je bolezen pri bolniku med prejetjem zdravila Dawnzera dobro nadzorovana (npr. brez napadov) vsaj 3 mesece.

Na podlagi kliničnih podatkov se postopno zmanjšanje stopnje napadov opazi že v 1. tednu po začetnem odmerku donidalorsena s pričakovanim največjim učinkom po 1 mesecu.

Pri bolnikih z normalnim C1-INH HAE (nC1-INH), pri katerih se je po 4 mesecih zdravljenja pokazalo nezadostno zmanjšanje napadov, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Dawnzera ni namenjeno zdravljenju akutnih napadov HAE (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerki

Bolniku ali skrbniku je treba naročiti, naj izpuščeni odmerek čim prej uporabi. Nato je treba odmerjanje nadaljevati s predpisano pogostnostjo odmerjanja (enkrat mesečno ali enkrat na 2 meseca) od datuma zadnjega danega odmerka.

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka donidalorsena ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Zdravila Dawnzera niso preučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro. Donidalorsen se sme pri teh bolnikih uporabljati le, če pričakovana klinična korist odtehta tveganje.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic prilagoditev odmerka donidalorsena ni potrebna. Zdravila Dawnzera niso preučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ali ledvično boleznijo končne faze. Donidalorsen se sme pri teh bolnikih uporabljati le, če pričakovana klinična korist odtehta tveganje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost donidalorsena pri otrocih, starih < 12 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Menjava profilaktičnih zdravil za zdravljenje HAE

Naslednje sheme zdravljenja (preglednica 1) se priporočajo za bolnike, ki bodo zamenjali profilaktično zdravljenje HAE z berotralstatom, zaviralcem esteraze C1, ali lanadelumabom z zdravilom Dawnzera (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 1: Shema zdravljenja za bolnike, ki z druge profilaktične terapije prehajajo na zdravilo Dawnzera.

Druga profilaktična terapija	Priporočena shema zdravljenja ob menjavi na zdravilo Dawnzera
Berotralstat	Nadaljujte z jemanjem trenutnega odmerka berotralstata še 14 dni po začetku zdravljenja z zdravilom Dawnzera.
Inhibitor esteraze C1	Nadaljujte z jemanjem trenutnega odmerka zaviralca esteraze C1 še 14 dni po začetku zdravljenja z zdravilom Dawnzera.
Lanadelumab	Zadnji odmerek lanadelumaba dajte 14 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Dawnzera.

Način uporabe

Zdravilo Dawnzera je namenjeno samo za subkutano uporabo.

Zdravilo Dawnzera se daje kot podkožna injekcija v predelu trebuha, zgornjega dela stegna ali, samo če ga dajejo skrbniki, na hrbtni strani nadlakti. Priporočljivo je kroženje mesta injiciranja. Zdravilo Dawnzera se ne sme injicirati na območja, kjer je koža mehka, podpluta, rdeča, trda, okužena ali obarvana.

Po ustreznem usposabljanju o pravilni tehniki subkutanega injiciranja lahko bolnik ali skrbnik injicira zdravilo Dawnzera, če zdravnik ugotovi, da je to primerno. Celovita navodila za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika so navedena v navodilu za uporabo in v zadevnih navodilih za uporabo.

Za navodila glede priprave in posebnih previdnostnih ukrepov za rokovanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost, vključno z anafilaksijo

Opazili so preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). V primeru hude preobčutljivostne reakcije je treba dajanje donidalorsena takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi preobčutljivostnih reakcij ter jim naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč in prenehajo uporabljati donidalorsen, če se pojavijo resne preobčutljivostne reakcije.

Splošno

Zdravilo Dawnzera ni namenjeno zdravljenju akutnih napadov HAE. V primeru prebojnega napada HAE je treba začeti individualno zdravljenje z odobrenim reševalnim zdravilom.

Podatki o uporabi donidalorsena pri bolnikih s HAE-nC1INH so omejeni (glejte poglavje 5.1). Od bolnikov s HAE nC1-INH, ki imajo mutacije, ki niso povezane s potjo sistema kalikrein-kinin (KKS), se ne pričakuje, da se bodo odzvali na zdravilo Dawnzera.

Priporočljivo je opraviti genetsko testiranje, če je na voljo, v skladu s trenutnimi smernicami HAE in prekiniti zdravljenje, če klinični odziv ni opazen (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil z donidalorsenom niso izvedli. *Študije in vitro* kažejo, da donidalorsen ni substrat ali zaviralec prenašalcev, ne vpliva na učinkovine, ki so vezane na beljakovine v plazmi, in ni substrat ali zaviralec/induktor encimov citokroma P450 (CYP). Od donidalorsena ni pričakovati, da bi povzročil ali vplival na interakcije med zdravili, povzročene prek prenašalcev zdravil, vezave na beljakovine v plazmi ali encimov CYP.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi donidalorsena pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep se je uporabi donidalorsena med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje donidalorsena/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z donidalorsenom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Klinični podatki o vplivu tega zdravila na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Donidalorsen ni vplival na plodnost in toksičnost za zgodnji embrionalni razvoj pri mišjih modelih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dawnzera nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opaženi neželeni učinki zdravila (ADR) pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg donidalorsena vsake 4 tedne, so bili reakcije na mestu injiciranja (24,4 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki v povezavi z donidalorsenom, pridobljeni iz kliničnih preskušanj, so navedeni spodaj. Vsi neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti; zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki donidalorsena

Organski sistem	Neželeni učinek zdravila	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost, vključno z anafilaksijo	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja ^a	Zelo pogosti
Preiskave	zvišana vrednost jetrnega encima ^b	Zelo pogosti

^a Reakcije na mestu injiciranja vključujejo tudi: eritem, obarvanje, bolečino, pruritus, induracijo, hematom, modrice, luščenje, preobčutljivost in otekanje.

^b Večinoma blage in večinoma povezane z vrednostjo alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST).

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost, vključno z anafilaksijo

V kliničnih preskušanjih so o resni preobčutljivostni reakciji anafilaksije poročali pri enem bolniku. Simptomi so vključevali generaliziran izpuščaj, dispnejo, bolečine v prsih in perioralno oteklino (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

V dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih so opazili reakcije na mestu injiciranja. Nobena od reakcij na mestu injiciranja ni bila resna, temveč so bile vse blage do zmerne in so sčasoma izzvenele. Pri nekaterih bolnikih so reakcije na mestu injiciranja, kot so eritem na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja in obarvanje na mestu injiciranja, trajale 2 ali več dni. Pri enem bolniku, ki je prejel večje odmerke od predpisanih v skladu s protokolom, je obarvanje na mestu injiciranja povzročilo trajno prekinitev zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost donidalorsena so ocenili v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim kliničnem preskušanju v podskupini 7 mladostnikov, starih od 12 do 17 let. Varnostni profil pri teh mladostnikih je bil podoben profilu pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacije za prepoznavanje morebitnih znakov in simptomov prevelikega odmerjanja niso na voljo. Če se pojavijo simptomi, je priporočljivo simptomatsko zdravljenje. Antidot ni na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga krvna zdravila, zdravila za zdravljenje hereditarnega angioedema, oznaka ATC: B06AC09.

Mehanizem delovanja

Donidalorsen je 2'-O-metoksietil-modificiran protismiselni oligonukleotid (ASO), konjugiran na triantenarni N-acetilgalaktozamin (GalNAc₃) del, ki povzroča z ribonukleazo H1 (RNase H1) povzročeno razgradnjo prekalikrein (PKK) mRNA s selektivno vezavo na PKK mRNA, kar povzroči zmanjšano proizvodnjo PKK-beljakovin. PKK je proencim za plazemski kalikrein, kar povzroči sproščanje bradikina, močnega vazodilatatorja, ki pri HAE povzroča vnetje in otekanje.

Farmakodinamični učinki

V preskušanju 1, 24-tedenskem multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri odraslih in pediatričnih bolnikih (≥ 12 let) s HAE 1 ali HAE 2 (glejte klinično učinkovitost in varnost spodaj), so opazili zmanjšanje koncentracij PKK v plazmi. Povprečna odstotna sprememba od izhodišča do 24. tedna v najnižjih koncentracijah PKK v plazmi je pokazala zmanjšanje za 73 % oz. 47 % po zdravljenju z donidalorsenom 80 mg vsake 4 tedne oziroma vsakih 8 tednov v primerjavi z 2 % v skupini s placebom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Dawnzera za preprečevanje napadov angioedema pri bolnikih so proučevali v preskušanju 1.

Preskušanje 1 – “OASIS-HAE”

V preskušanju 1 je bilo vključenih 90 odraslih in pediatričnih bolnikov (48 ženskega in 42 moškega spola) (≥ 12 let) z vsaj dvema napadoma, potrjenima s strani raziskovalca, v 8-tedenskem preliminarjem obdobju, ki so prejeli vsaj 1 odmerek preiskovanega zdravila (IMP, investigational medicinal product). Med pediatričnimi bolniki je bilo 7 mladostnikov, starih 12 let in več; poleg tega so v preskušanje vključili 2 starejša bolnika (≥ 65 let). 3 bolniki so imeli ob izhodišču telesno maso < 50 kg, od tega sta bila 2 mladostnika (glejte tudi poglavje 5.2). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 v 1 od 2 skupin za prejemanje študijskega zdravljenja bodisi enkrat na 4 tedne (skupina vsake 4 tedne) ali enkrat na 8 tednov (skupina vsakih 8 tednov). V vsaki skupini so bili bolniki randomizirani v razmerju 3 : 1, da so prejeli zdravilo Dawnzera 80 mg ali ustrezno količino placeba. 2 skupini, ki sta prejemale placebo, sta bili združeni za analizo. Bolniki so morali pred vstopom v preskušanje prekiniti uporabo drugih profilaktičnih zdravil za zdravljenje HAE, vendar pa so vsi bolniki lahko uporabljali reševalna zdravila za zdravljenje morebitnih prebojnih napadov HAE.

Skupno je imelo 93 % bolnikov HAE 1, 7 % pa HAE 2. V anamnezi so poročali o laringealnih napadih angioedema pri 52 % bolnikov, 18 % bolnikov pa je pred vključitvijo prejemale profilaktično zdravljenje. Povprečna stopnja napadov HAE v prospektivnem preliminarjem obdobju (izhodiščna stopnja napadov) je bila 3,33 napada/4 tedne (SO 2,086), skupno pa je bila pri 69 % bolnikov zabeležena stopnja napadov > 2 napada/4 tedne.

Donidalorsen, ki so ga dajali vsake 4 tedne ali vsakih 8 tednov, je povzročil statistično značilno zmanjšanje stopnje napadov HAE (število napadov HAE, potrjenih s strani raziskovalca, na 4 tedne) v primerjavi s placebom. V celotnem obdobju zdravljenja so v skupinah, ki so prejemale zdravilo Dawnzera, opazili trajni odziv na donidalorsen s povprečnim zmanjšanjem stopnje napadov HAE glede na izhodišče.

Preglednica 3: Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (celoten nabor za analizo)

Statistika opazovanih dogodkov	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg vsake 4 tedne (N = 45)	Dawnzera 80 mg vsakih 8 tednov (N = 23)
Stopnja napadov HAE na 4 tedne od izhodišča do 24. tedna*			
Povprečje LS (95-odstotni IZ) za stopnjo napadov	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% zmanjšanja (95-odstotni IZ) glede na placebo		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
Waldov hi-kvadrat test, p-vrednost		$< 0,001^\dagger$	0,004 †
Stopnja napadov HAE na 4 tedne od 4. tedna do 24. tedna			

Statistika opazovanih dogodkov	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg vsake 4 tedne (N = 45)	Dawnzera 80 mg vsakih 8 tednov (N = 23)
Povprečje LS (95-odstotni IZ) za stopnjo napadov od drugega odmerka (4. teden) naprej	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% zmanjšanja (95-odstotni IZ) glede na placebo od drugega odmerka (4. teden) naprej		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
Waldov hi-kvadrat, p-vrednost		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Zmerna ali huda stopnja[†] napadov HAE na 4 tedne od 4. tedna do 24. tedna			
Povprečje LS (95-odstotni IZ) za stopnjo zmernih ali hudih napadov od drugega odmerka (4. teden) naprej	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% zmanjšanja (95-odstotni IZ) glede na placebo od drugega odmerka (4. teden) naprej		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
Waldov hi-kvadrat test, p-vrednost		< 0,001 [‡]	NS
Napadi HAE na 4 tedne, ki zahtevajo akutno zdravljenje od 4. do 24. tedna			
Povprečje LS (95-odstotni IZ) za napade HAE, ki zahtevajo akutno zdravljenje od drugega odmerka (4. teden) naprej	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% zmanjšanja (95-odstotni IZ) glede na placebo od drugega odmerka (4. teden) naprej		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
Waldov hi-kvadrat test, p-vrednost		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

IZ = interval zaupanja; HAE = hereditarni angioedem; LS = metoda najmanjših kvadratov; N = število bolnikov v določeni skupini zdravljenja; NS = ni statistično značilno; q4wks = vsake 4 tedne; q8wks = vsakih 8 tednov.

* Primarni opazovani dogodek učinkovitosti = primerjava časovno normaliziranega števila napadov HAE, potrjenih s strani preiskovalca, na 4 tedne od izhodišča do 24. tedna med skupino, ki je prejela zdravilo Dawnzera 80 mg vsake 4 tedne in skupino, ki je prejela placebo.

† Zmerna: blaga do zmerna omejitev aktivnosti, potrebna je manjša pomoč; huda: izrazita omejitev aktivnosti, potrebna pomoč.

‡ Statistično značilno.

Pri 4 mladostnikih (starih od 12 do 17 let) v skupini q4wks (vsake 4 tedne) so opazili 97,1-odstotno zmanjšanje (95-odstotni IZ: -106,26 %, -88,01 %) od izhodišča (v začetnem obdobju) glede časovno normalizirane stopnje napadov HAE (na 4 tedne) od 0. tedna do 24. tedna.

Dodatni vnaprej določeni sekundarni opazovani dogodki preskušanja so vključevali delež bolnikov, ki so se odzvali na IMP, in odstotek bolnikov, ki so imeli dobro nadzorovano aktivnost angioedema. Delež bolnikov z znižanjem za ≥ 50 %, ≥ 70 %, ≥ 90 % in 100 % (brez napada) od izhodišča glede stopnje napadov HAE od 4. tedna do 24. tedna v skupini, ki je prejela zdravilo Dawnzera, je bil 93 %, 82 %, 62 % in 53 % v skupini, ki je prejela 80 mg vsake 4 tedne, ter 83 %, 65 %, 48 % in 35 % v skupini, ki je prejela 80 mg vsakih 8 tednov, v primerjavi s 27 %, 18 %, 9 % in 9 % v skupini, ki je prejela placebo.

Število bolnikov, ki so imeli v 24. tednu dobro nadzorovano bolezen v skupini, zdravljeni z zdravilom Dawnzera, na podlagi rezultata testa za nadzor angioedema (AECT) ≥ 10 v 24. tednu, je bilo 41 (91 %) v skupini z 80 mg vsake 4 tedne in 17 (74 %) v skupini z 80 mg vsakih 8 tednov v primerjavi z 9 (41 %) v skupini s placebo.

Kakovost življenja, povezana z zdravjem

Pri skupinah, ki so prejemale zdravilo Dawnzera, so v primerjavi s placebo opazili izboljšanje v skupnem izidu vprašalnika o kakovosti življenja za angioedem (AE-QoL). Zmanjšanje za 6 točk velja za klinično pomembno izboljšanje. Za skupno oceno AE-QoL v 24. tednu je bila najmanjša povprečna sprememba (LS) od izhodišča v skupini, ki je prejemala zdravilo Dawnzera, -24,8 oz. -19,9 za skupino, ki je prejemala 80 mg vsake 4 tedne ($p < 0,001$), oziroma skupino, ki je prejemala 80 mg vsakih 8 tednov, v primerjavi z -6,2 v skupini, ki je prejemala placebo.

Preskušanje 2 – „OASISplus“

Skupaj 147 odraslih in pediatričnih bolnikov (≥ 12 let) s HAE 1 ali HAE 2 je prejelo vsaj 1 odmerek zdravila Dawnzera v odprtem podaljšanem preskušanju (preskušanje 2) do 3 leta. Od teh je bilo 83 bolnikov predhodno zdravljenih z zdravilom Dawnzera ali placebo v preskušanju 1 in so bili vključeni v skupino, ki je nadaljevala zdravljenje. Bolniki, ki niso bili udeleženi v predhodni študiji ($n = 64$), so morali še naprej jemati predhodno profilaktično zdravljenje HAE (berotralstat, zaviralci C1 esteraze, ali lanadelumab) v preliminarnem obdobju v skladu z ustreznimi priporočenimi shemami zdravljenja na podlagi razpolovne dobe posameznih zdravil (glejte poglavje 4.2).

Skupina, ki je prešla iz predhodnega preskušanja (bolniki iz preskušanja 1, s preходом, $n = 83$)

Po 52 tednih zdravljenja z zdravilom Dawnzera se je pri bolnikih pokazalo trajno 93-odstotno povprečno zmanjšanje stopnje napadov HAE v primerjavi z izhodiščem (0,22 v primerjavi s 3,42 napada/4 tedne), pri čemer se je dobro nadzorovana bolezen AECT povečala z 20,3 % na 91,3 % v skupini uporabe na vsake 4 tedne in z 41,7 % na 100,0 % v skupini uporabe na vsakih 8 tednov, skupaj z izboljšanjem rezultatov AE-QoL v 24. tednu.

Skupina, ki ni prešla iz predhodnega preskušanja (bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z drugimi dolgotrajnimi profilaktičnimi zdravili za HAE, $n = 64$)

Med preходом z lanadelumaba, berotralstata ali zaviralca C1-esteraze na zdravilo Dawnzera ni bilo opaziti povečanja pogostosti napadov HAE, pri čemer se je povprečna pogostost zmanjšala za 66,1 % (95-odstotni IZ -79,69; -52,55) v 52. tednu, s splošnim nadzorom bolezni z AECT, ki se je izboljšal s 66,7 % na 93,0 % v 16. tednu, in rezultati AE-QoL, ki so pokazali pomembno zmanjšanje v vseh skupinah.

Preskušanje 3 – faza 2 preskušanja, vključno z bolniki s HAE-nC1INH

Faza 2 preskušanja 3 je imela odprti krak za bolnike s HAE-nC1INH. Vključevala je 3 odrasle bolnike, ki so do 16 tednov prejemali donidalorsen 80 mg vsake 4 tedne. Noben od teh bolnikov ni imel ugotovljene mutacije v genu faktorja XII, plazminogenem ali angiopoetin-1 in le eden je imel pozitivno družinsko anamnezo.

Pri bolnikih s 3 HAE-nC1-INH je bilo skupno znižanje stopnje napadov HAE v obdobju zdravljenja 76-odstotno. Zmanjšanje povprečne stopnje napadov HAE je bilo s 4,23 napada/4 tedne v preliminarnem obdobju na 1,52 napada/4 tedne od izhodišča do 16. tedna. En bolnik je bil brez napada od 1. tedna do konca zdravljenja. Hkrati se je izboljšala kakovost življenja.

Pri vseh treh vključenih bolnikih s HAE z normalnimi funkcionalnimi in antigenskimi ravni zaviralcev C1 po mesečnem odmerku 80 mg donidalorsena so opazili zmanjšanje mesečne stopnje napadov angioedema, potrjenih s strani raziskovalca.

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu (ADA) so bila zaznana pogosto. ADA niso vplivala na največje plazemske koncentracije, temveč so se povečala v najmanjših plazemskih koncentracijah. Ni bilo ugotovljenih dokazov o vplivu ADA na farmakodinamiko, učinkovitost ali varnost, vendar so razpoložljivi podatki omejeni za dokončne zaključke.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Dawnzera za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju hereditarnega angioedema za rutinsko preprečevanje ponavljajočih se napadov hereditarnega angioedema. Glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti donidalorsena so ocenili po subkutanem dajanju večkratnih odmerkov vsake 4 tedne pri zdravih preiskovancih in na vsake 4 tedne ali na vsakih 8 tednov pri bolnikih s HAE.

Izpostavljenost donidalorsenu (površina pod plazemsko krivuljo odvisnosti koncentracije v plazmi od časa [AUC]) se je po subkutanih odmerkih v razponu od 20 do 80 mg pri zdravih prostovoljcih povečala, vendar je bila večja od odmerka, sorazmernega v celotnem razponu odmerkov.

Ocene populacije (geometrična sredina) največje koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$), najmanjše koncentracije v plazmi ($C_{trough,ss}$) in površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa v intervalu odmerjanja ($AUC_{\tau,ss}$) so prikazane v preglednici 4. Po večkratnem odmerjanju vsake 4 tedne v plazmi niso opazili kopičenja donidalorsena, C_{max} in AUC.

Preglednica 4: Povzetek simuliranih farmakokinetičnih parametrov iz populacijske farmakokinetične analize po odmerjanju donidalorsena 80 mg na vsake 4 tedne ali 80 mg na vsakih 8 tednov pri bolnikih s HAE v stanju dinamičnega ravnovesja

Farmakokinetični parametri (geometrična sredina)	Donidalorsen	
	80 mg vsake 4 tedne	80 mg vsakih 8 tednov
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5240	5210

$AUC_{\tau,ss}$ = površina pod krivuljo plazemske koncentracije v časovnem intervalu odmerjanja v stanju dinamičnega ravnovesja; $C_{max,ss}$ = največja koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja; $C_{trough,ss}$ = najmanjša koncentracija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija

Na podlagi ocen populacije se po subkutani uporabi donidalorsen absorbira s časom do največje koncentracije v plazmi približno v 2,5 urah po odmerku.

Porazdelitev

Donidalorsen naj bi se po subkutanem odmerjanju porazdelil predvsem v jetra in ledvično skorjo. Populacijska ocena navideznega volumna porazdelitve za centralni (V_c/F) in periferni (V_p/F) predelek je bila 69,8 l oziroma 1840 l. Donidalorsen je in *vitro* zelo močno vezan na človeške plazemske beljakovine (> 98-odstotno vezane).

Biotransformacija

Donidalorsen se v jetrih presnavlja z endo- in eksonukleazami v kratke oligonukleotidne fragmente različnih velikosti.

Izločanje

Populacijska ocena končnega razpolovnega časa izločanja donidalorsena pri tipičnem bolniku s HAE je približno 1 mesec.

Povprečni delež nespremenjenega ASO, ki se izloči z urinom, je bil pri zdravih osebah v 24 urah manjši od 1 % danega odmerka. Presnovki, poveza ni z veznikom (linkerjem), se minimalno sprostijo v obtok in se nato hitro izločijo v urin ali blato.

Posebne populacije

Analize populacijske farmakokinetike in farmakodinamike niso pokazale klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki ali farmakodinamiki donidalorsena glede na starost (12 do 74 let), spol, blago okvaro ledvic ($\text{eGFR} \geq 60$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ in AST $> 1 \times \text{ULN}$ ali skupni bilirubin > 1 do $1,5 \times \text{ULN}$ in kateri koli AST). V zvezi s telesno maso so bile predvidene vrednosti AUC donidalorsena za razpon telesne mase 30–40 kg $> 17.500 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, $> 10.000 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ za 40–50 kg in približno $10.000 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ za 50–60 kg. Ustrezne vrednosti za bolnike s telesno maso $> 60 \text{ kg}$ so bile $< 7.500 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Donidalorsena niso proučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic, končno ledvično odpovedjo ali zmerno ali hudo okvaro jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, škodljivega vpliva na razmnoževanje in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogenost

V 6-mesečni študiji kancerogenosti pri transgenih miših (Tg.rasH2) subkutana uporaba donidalorsena (5, 10, 20 ali 60 mg/kg) ali nadomestnega zdravila, specifičnega za glodavce (10 mg/kg) enkrat na 2 tedna ni povzročila povečanja malignih tumorjev, kar kaže na odsotnost tveganja za kancerogenost pri ljudeh.

Genotoksičnost

Donidalorsen je bil negativen za genotoksičnost pri testih *in vitro* (bakterijska reverzna mutacija, kromosomska aberacija v pljučnih celicah kitajskega hrčka) in testih *in vivo* (mikronukleus pri mišjem kostnem mozgu).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Subkutana uporaba donidalorsena (0, 5, 10 ali 20 mg/kg/teden) ali aktivnega zaviralca PKK (5 mg/kg/teden) pri miših vsak drugi dan med nosečnostjo in tedensko med dojenjem ni imela škodljivih učinkov na prenatalni in postnatalni razvoj.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja miši so se koncentracije donidalorsena v mleku pri mišjih samicah v laktaciji povečevale v odvisnosti od odmerka pri odmerkih $\geq 10 \text{ mg/kg/teden}$, vendar so bile te koncentracije donidalorsena v mleku doječih mišjih samic > 3000 -krat nižje od opaženih koncentracij v tkivu. Čeprav je bil donidalorsen odkrit v mleku mišjih samic, sistemske izpostavljenosti pri mladičih ni bilo pričakovati zaradi pomanjkanja peroralne absorpcije donidalorsena.

V študijah na živalih uporaba donidalorsena ali farmakološko aktivnega nadomestka, specifičnega za glodavce, v kombinirani študiji toksičnosti za plodnost in razvoj zarodka pri miših ni vplivala na plodnost samcev in samic ali na razvoj zarodka.

Subkutana uporaba donidalorsena (0, 1, 4 ali 10 mg/kg/teden) ali aktivnega zaviralca prekalikreina (PKK) (4 mg/kg/teden) pri mišjih samcih in samicah tedensko pred in med parjenjem ter nadaljevanje vsak drugi dan pri samicah skozi celotno obdobje organogeneze ni povzročila škodljivih učinkov na plodnost, nosečnost ali razvoj zarodka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat (E 339)

dinatrijev hidrogenfosfat (E 339)

natrijev klorid

voda za injekcije

klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavanje pH)

natrijev hidroksid (E 524) (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo Dawnzera se lahko shranjuje v originalni ovojnini pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje do 6 tednov, vendar ne po datumu izteka roka uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,8 ml sterilne raztopine v brizgi iz stekla tipa I za enkratno uporabo z iglo iz nerjavnega jekla, togim ščitnikom igle in silikoniziranim batnim zamaškom iz klorobutilnega elastomera. Napolnjen primarni vsebnik in peresnik sta sestavljena v napolnjen injekcijski peresnik, ki je označen in pakiran v neprozorni škatli s pregrado, da se napolnjen injekcijski peresnik zavaruje in zaščiti pred svetlobo.

Pakiranje z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Pakiranje s tremi napolnjenimi injekcijskimi peresniki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnike in/ali skrbnike usposobiti za pravilno pripravo in dajanje zdravila Dawnzera (glejte navodila za uporabo).

- Napolnjen injekcijski peresnik za enkratni odmerek je treba vzeti iz hladilnika 30 minut pred injiciranjem, da doseže sobno temperaturo. Drugih načinov segrevanja se ne sme uporabljati.

- Napolnjen injekcijski peresnik je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do rumena. Če se raztopina zdi zamrznjena, se je ne sme injicirati. Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smete uporabiti, če pred dajanjem opazite motnost, delce ali razbarvanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/2001/001
EU/1/25/2001/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Dawnzera 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
donidalorsen

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg donidalorsena (kot natrijev donidalorsenat) v 0,8 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev dihidrogenfosfat (E 339), dinatrijev hidrogenfosfat (E 339), natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (E 507), natrijev hidroksid (E 524). Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik
3 napolnjeni injekcijski peresniki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
subkutana uporaba

Odprite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje do 6 tednov.

Datum za zavrženje: _____

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/2001/001 (pakiranje z enim injekcijskim peresnikom)

EU/1/25/2001/002 (pakiranje s tremi injekcijskimi peresniki)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dawnzera

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(-I) UPORABE

Dawnzera 80 mg injekcija
donidalorsen
s.c.

2. NAČIN UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Dawnzera 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku donidalorsen

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, ali farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dawnzera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dawnzera
3. Kako uporabljati zdravilo Dawnzera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dawnzera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dawnzera in za kaj ga uporabljamo

Dawnzera je vrsta zdravila, ki se imenuje protismiselni oligonukleotidni inhibitor, ki vsebuje učinkovino donidalorsen. Uporablja se pri bolnikih, starih 12 let in več, s hereditarnim angioedemom (HAE), da se preprečijo napadi angioedema.

HAE je podedovano stanje, pri katerem kri nima dovolj proteina, imenovanega zaviralec C1, ali pri katerem zaviralec C1 ne deluje pravilno. To vodi do preveč „plazemskega kalikreina“, ki pa proizvaja višje ravni snovi, imenovane bradikinin v krvnem obtoku. Visoke ravni bradikinin povzročijo, da se krvne žile razširijo in tekočina izteka v okoliško tkivo, kar vodi do napadov oteklin, ki jih opazimo pri HAE. Simptomi lahko vključujejo bolečine v želodcu in otekanje rok in nog, obraza, vek, ustnic ali jezika, glasilk (larinks), kar lahko otežuje dihanje, genitalij, želodca in črevesja.

Učinkovina v zdravilu Dawnzera, donidalorsen, blokira delovanje plazemskega kalikreina, kar pomaga zmanjšati količino bradikinin v krvnem obtoku in preprečuje simptome HAE.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dawnzera

Ne uporabljajte zdravila Dawnzera

Če ste alergični na donidalorsen ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Dawnzera se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Dawnzera lahko povzroči resne alergijske reakcije (glejte poglavje 4). Če imate hudo alergijsko reakcijo na zdravilo Dawnzera, **takoj** poiščite nujno zdravniško pomoč. Simptomi lahko vključujejo:

- izpuščaj
- težave z dihanjem
- stiskanje v prsnem košu
- piskanje
- otekanje okoli ust
- hiter srčni utrip

Zdravilo Dawnzera ni namenjeno uporabi med akutnim napadom HAE. Če pride do prebojnega napada HAE, morate za zdravljenje uporabiti svoje redno reševalno zdravilo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Dawnzera ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let. V tej starostni skupini ga niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Dawnzera

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo Dawnzera vpliva na druga zdravila oz. ali druga zdravila vplivajo nanj.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Podatkov o varnosti zdravila Dawnzera med nosečnostjo in dojenjem je malo. Kot previdnostni ukrep se je uporabi donidalorsena med nosečnostjo bolje izogibati.

To zdravilo lahko prehaja v materino mleko in ni znano, ali lahko to zdravilo vpliva na vašega otroka. Zdravnik se bo z vami pogovoril, ali naj prenehate z zdravljenjem s tem zdravilom, medtem ko dojite, ali pa naj prenehate dojiti.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih in koristih uporabe tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Dawnzera vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na napolnjen injekcijski peresnik, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Dawnzera

To zdravilo vedno uporabljajte natančno tako, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Dawnzera je raztopina, ki je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo.

Koliko zdravila Dawnzera uporabiti

Priporočeni odmerek je en napolnjen injekcijski peresnik enkrat na mesec. Če dalj časa niste imeli napada, lahko zdravnik odmerek spremeni na en injekcijski peresnik vsaka 2 meseca.

Kako injicirati zdravilo Dawnzera

Vaše zdravljenje se bo začelo in obravnavalo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z oskrbo bolnikov s HAE. Vi ali skrbnik lahko to zdravilo injicirate po ustreznem usposabljanju. Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam mora preden ga prvič uporabite pokazati, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Dawnzera. Zdravila ne injicirajte sebi ali komu drugemu, dokler niste usposobljeni za injiciranje zdravila.

Če zdravilo Dawnzera injicirate sami ali če ga injicira vaš skrbnik, morate vi ali vaš skrbnik natančno prebrati in upoštevati podrobna navodila v poglavju „Navodila za uporabo“.

- Zdravilo Dawnzera je treba injicirati pod kožo (subkutano injiciranje).
- Ne injicirajte
 - 5 cm stran od popka,
 - v kožo, ki je občutljiva, podpluta oz. je rdeča, trda, okužena ali obarvana,
 - v brazgotine ali poškodovano kožo.
- Iglo vstavite v maščobno tkivo v trebuhu (abdomnu), sprednjo stran stegna ali zadnjo stran nadlakti.
- Injekcije v zadnjo stran nadlakti lahko dajejo samo skrbniki.
- Zdravilo vsakič injicirajte na drugo mesto.
- Vsak napolnjen injekcijski peresnik zdravila Dawnzera uporabite samo enkrat.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Dawnzera, kot bi smeli

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če ste uporabili preveč zdravila Dawnzera.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Dawnzera

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Izpuščeni odmerek uporabite takoj, ko se spomnite. Nato z odmerjanjem nadaljujte s predpisano pogostnostjo odmerjanja (enkrat mesečno ali enkrat na 2 meseca) od datuma zadnjega danega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Dawnzera

Pomembno je, da zdravilo Dawnzera injicirate po navodilih zdravnika, tudi če se počutite bolje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

To zdravilo lahko povzroči hudo alergijsko reakcijo (**pogosti**: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov). Če imate hudo alergijsko reakcijo, takoj **obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro**. Simptomi vključujejo:

- izpuščaj

- težave z dihanjem
- stiskanje v prsnem košu
- piskanje
- otekanje okoli ust
- hiter srčni utrip

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Reakcije na mestu injiciranja. Simptomi lahko vključujejo rdečino, spremembo barve kože, bolečino, srbenje, otrdelost, hematoma (krvavitev pod kožo na mestu injiciranja), modrice, luščenje kože, alergijsko reakcijo ali otekanje.
- Krvni testi, ki kažejo spremembe jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dawnzera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjen injekcijski peresnik lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) za enkratno obdobje do 6 tednov, vendar ne po datumu izteka roka uporabnosti.

Če zdravilo Dawnzera shranjujete pri sobni temperaturi, na originalno škatlo napišite datum za zavrženje. Datum za zavrženje je največ 6 tednov po tem, ko zdravilo vzamete iz hladilnika, in ga je treba zabeležiti na mestu, označenem na originalni škatli za shranjevanje pri sobni temperaturi do 30 °C.

Tega zdravila ne uporabljajte, če opazite naslednje:

- prozoren pokrovček manjka ali ni pritrjen;
- datum izteka roka uporabnosti (EXP) ali datum zavrženja je potekel;
- zdravilo izgleda zamrznjeno, motno, obarvano ali ima delce;
- napolnjen injekcijski peresnik se zdi poškodovan.

Zdravila ne smete odvreči med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dawnzera

- Učinkovina je donidalorsen. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg donidalorsena (kot natrijev donidalorsenat) v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat (E 339), dinatrijev hidrogenfosfat (E 339), natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (E 524) (za uravnavanje pH) – glejte poglavje 2 „Zdravilo Dawnzera vsebuje natrij“.

Izgled zdravila Dawnzera in vsebina pakiranja

Zdravilo Dawnzera je bistra, brezbarvna do rumena raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Zdravilo Dawnzera je na voljo kot:

- eno pakiranje, ki vsebuje en napolnjen injekcijski peresnik v škatli
- eno pakiranje, ki vsebuje tri napolnjene injekcijske peresnike v škatli

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Francija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

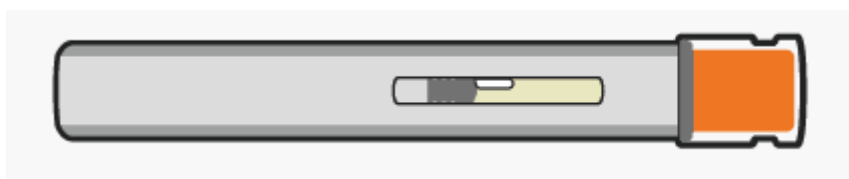
<----->

NAVODILA ZA UPORABO

Dawnzera 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Ta navodila za uporabo vsebujejo informacije o injiciranju zdravila **Dawnzera** z napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Preberite ta „Navodila za uporabo“, preden začnete uporabljati napolnjen injekcijski peresnik zdravila Dawnzera in vsakič, ko prejmete novo polnilo. Morda so na voljo kakšne nove informacije. Te informacije ne nadomestijo pogovora z zdravstvenim delavcem o vašem zdravstvenem stanju ali zdravljenju. Vaš zdravstveni delavec mora vam ali vašemu skrbniku pokazati, kako pravilno uporabiti napolnjen injekcijski peresnik zdravila **Dawnzera**. Če imate vi ali vaš skrbnik kakršna koli vprašanja, se pogovorite z zdravstvenim delavcem.



Pomembne informacije:

- **Zdravilo Dawnzera** se injicira samo pod kožo (subkutana uporaba).
- En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 1 enkratni odmerek in ga lahko uporabite samo enkrat.
- **Ne** odstranjujte prozornega pokrovčka, dokler niste pripravljeni injicirati zdravilo **Dawnzera** (glejte 5. korak).
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** delite z nikomer.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte, če je videti poškodovan.

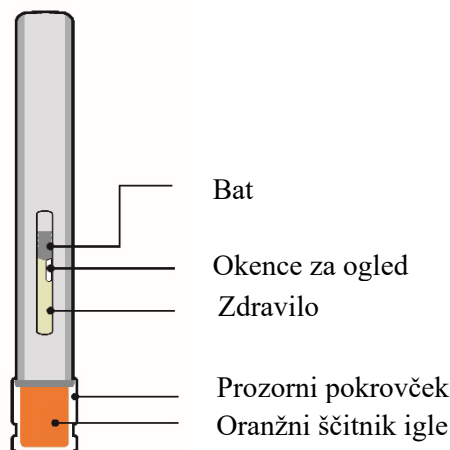
Navodila za o shranjevanje:

- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v originalni škatli.
- Po potrebi lahko napolnjen injekcijski peresnik shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C v originalni škatli do 6 tednov.
- Če zdravilo Dawnzera shranjujete pri sobni temperaturi, na originalno škatlo napišite datum za zavrženje. Datum za zavrženje je največ 6 tednov po tem, ko zdravilo vzamete iz hladilnika, in ga je treba zabeležiti na mestu, označenem na originalni škatli za shranjevanje pri sobni temperaturi do 30 °C.
- Če napolnjenega injekcijskega peresnika, shranjenega pri sobni temperaturi, ne uporabite v 6 tednih, ga zavržite.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v škatli, dokler ga ne boste uporabili.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** shranjujte brez prozornega pokrovčka.

Zdravilo Dawnzera shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pregled zdravila Dawnzera

Napolnjen injekcijski peresnik za enkratni odmerek



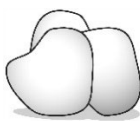
Druge potrebščine (niso vključene)



Alkoholna krpica



Vsebnik za ostre predmete



Kosem vate ali gaza



Majhen povoj

Priprava na injiciranje zdravila Dawnzera

1. korak Vzemite iz hladilnika

a) Napolnjen injekcijski peresnik vzemite iz hladilnika.

b) Napolnjen injekcijski peresnik hranite v originalni škatli in pustite, da napolnjen injekcijski peresnik 30 minut pred injiciranjem doseže sobno temperaturo.

c) Ko iz hladilnika vzamete en napolnjen injekcijski peresnik iz pakiranja s tremi injekcijskimi peresniki, **preostale napolnjene injekcijske peresnike vrnite v hladilnik** za nadaljnjo uporabo, dokler jih ne boste potrebovali.



Počakajte



30 minut

Ne poskušajte pospešiti postopka segrevanja z uporabo drugih virov toplote, kot je mikrovalovna pečica ali vroča voda.

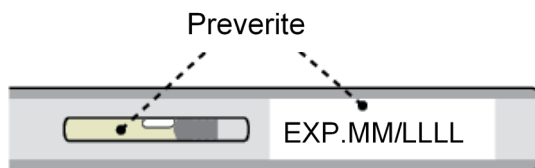
2. korak: Preglejte zdravilo

a) Preverite datum izteka roka uporabnosti (EXP) na injekcijskem peresniku in datum za zavrženje na originalni škatli, če je bilo zdravilo shranjeno pri sobni temperaturi do 30 °C.

b) Preverite zdravilo skozi okence za ogled. Zdravilo **Dawnzera** mora biti bistro in brezbarvno do rumeno. V njem ne sme biti delcev. Normalno je, da v raztopini vidite zračne mehurčke.

Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte, če:

- prozoren pokrovček manjka ali ni pritrjen;
- je datum izteka roka uporabnosti (EXP) ali datum za zavrženje potekel;
- zdravilo izgleda zamrznjeno, motno, obarvano ali vsebuje delce;
- napolnjen injekcijski peresnik izgleda poškodovan.



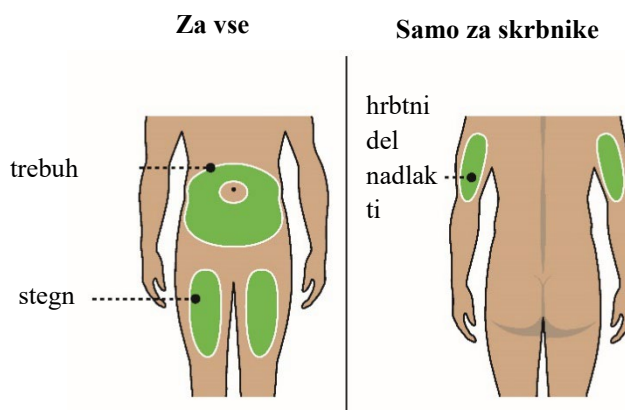
3. korak Izberite mesto injiciranja

a) Izberite mesto injiciranja na trebuhu ali sprednji strani stegna.

b) Hrbtno stran nadlakti lahko izberejo samo skrbniki.

Ne injicirajte:

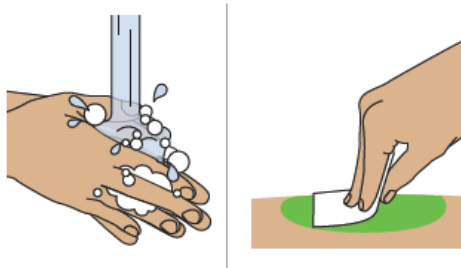
- 5 cm stran od popka,
- v kožo, ki je občutljiva, podpluta oz. je rdeča, trda, okužena ali obarvana,
- v brazgotine ali poškodovano kožo;
- na mesto prejšnje injekcije.



4. korak Umijte si roke in očistite mesto injiciranja

a) Umijte si roke z milom in vodo.

b) Mesto injiciranja očistite z alkoholno krpico v krožnem gibanju. Pustite, da se koža posuši.



Pred injiciranjem se **ne** dotikajte očiščene kože.

Injiciranje zdravila Dawnzera

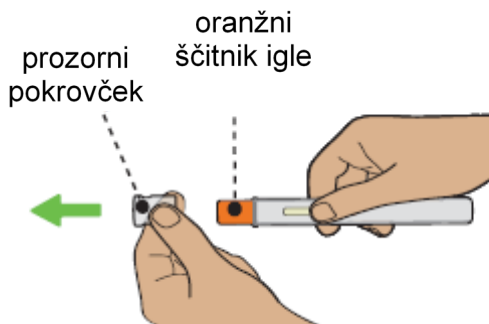
5. korak Odstranite in zavržite prozorni pokrovček

a) Napolnjen injekcijski peresnik držite na sredini tako, da je prozoren pokrovček obrnjen proč od vas.

b) Odstranite prozoren pokrovček tako, da ga povlečete naravnost. **Ne** odvijte ga. Igla je znotraj oranžnega ščitnika igle.

c) Odstranite prozoren pokrovček v koš za smeti ali vsebnik za ostre predmete.

Ne odstranite prozornega pokrovčka prej kot neposredno pred injiciranjem. Pokrovčka **ne** nameščajte ponovno na napolnjen injekcijski peresnik. Oranžnega ščitnika igle **ne** potiskajte ob roko ali prst.



6. korak Začetek injiciranja

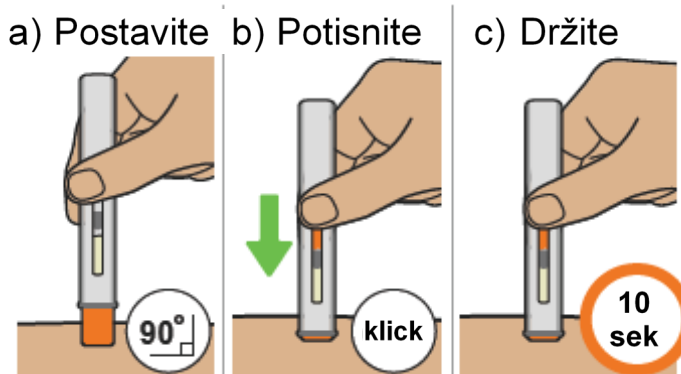
a) Napolnjen injekcijski peresnik držite v eni roki. Oranžni ščitnik igle postavite pod kotom 90 stopinj na kožo. Poskrbite, da boste videli okence za ogled.

b) Napolnjen injekcijski peresnik čvrsto pritisnite in ga držite naravnost ob kožo. Ko se injiciranje začne, boste zaslišali klik.

Morda boste zaslišali še en klik. To je normalno. Postopek še ni končan.

c) Napolnjen injekcijski peresnik držite ob koži 10 sekund, da se prepričate, da ste prejeli celoten odmerek.

Med injiciranjem **ne** premikajte, obračajte ali



spreminjajte kota
napolnjenega injekcijskega
peresnika.

7. korak Zaključek injiciranja

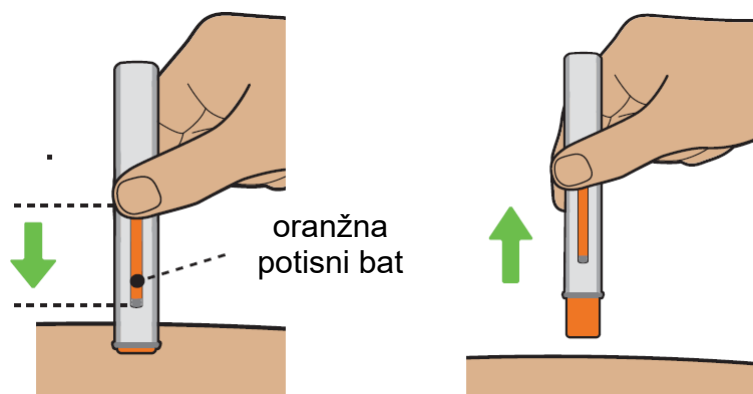
a) Preverite, ali se je oranžna
potisni bat premaknil
navzdol, da zapolni celotno
okence za ogled. Če oranžna
potisni bat ne zapolni okenca
za ogled, morda niste prejeli
celotnega odmerka.
Če se to zgodi ali imate druge
pomisleke, se obrnite na
svojega zdravstvenega
delavca.

b) Napolnjen injekcijski
peresnik odstranite tako, da
ga dvignete naravnost
navzgor. Po odstranitvi s kože
se oranžni ščitnik igle zaklene
na mesto in prekrije iglo.

c) Na mestu, kjer ste injicirali,
se lahko pojavi majhna
količina krvi ali tekočine. To
je normalno.

Po potrebi na to območje
pritisnite bombažni kosem
vate ali gazo in namestite
majhen povoj.

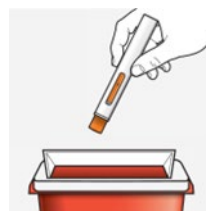
Napolnjenega injekcijskega
peresnika **ne** smete ponovno
uporabiti.



Zavržite zdravilo Dawnzera

8. korak Zavržite napolnjen injekcijski peresnik

a) Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik
takoj po uporabi položite v vsebnik za ostre
predmete.



Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** odvrzite
med gospodinjske odpadke.
Ne reciklirajte rabljenega vsebnika za ostre
predmete.

Napolnjenega injekcijskega peresnika ali prozornega pokrovčka **ne** smete ponovno uporabiti.

Če nimate vsebnika za ostre predmete, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki je:

- izdelan iz odporne plastike,
- se lahko zapre s tesno prilegajočim, proti prebadanju odpornim pokrovom, da ga ostri predmeti ne morejo prebosti,
- med uporabo pokončen in stabilen,
- odporen na puščanje in
- ustrezno označen, da opozarja na nevarne odpadke v vsebniku.

Ko je vsebnik za ostre predmete skoraj poln, morate upoštevati lokalne smernice za pravilen način odstranjevanja vsebnika za ostre predmete.

Morda obstajajo lokalni zakoni o tem, kako morate zavreči uporabljene napolnjene injekcijske peresnike.

Ne odvrzite rabljenega vsebnika za ostre predmete med gospodinjske odpadke, razen če to dopuščajo lokalne smernice. **Ne** reciklirajte rabljenega vsebnika za ostre predmete.