

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dawnzera 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna innehåller 80 mg donidalorsen (som donidalorsennatrium) i 0,8 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till gul lösning med ett pH-värde på cirka 7,4 och en osmolalitet på cirka 290 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dawnzera är avsett för rutinmässig prevention av återkommande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in under överinseende av en läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av patienter med HAE.

Dosering

Rekommenderad startdos för vuxna patienter och ungdomar i åldern 12 år och äldre är 80 mg donidalorsen som subkutan injektion en gång per månad.

Ett doseringsintervall på 80 mg en gång varannan månad kan övervägas om patienten är välkontrollerad (t.ex. anfallsfri) i minst tre månader under behandling med Dawnzera.

Baserat på kliniska data kan en gradvis minskning av anfallsfrekvensen ses så tidigt som en vecka efter den första dosen av donidalorsen och maximal effekt förväntas efter en månad.

Hos patienter med normal C1-INH-HAE (nC1-INH) bör utsättning av behandlingen övervägas vid otillräcklig minskning av anfall efter fyra månaders behandling (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Dawnzera är inte avsett för behandling av akuta HAE-anfall (se avsnitt 4.4).

Missad dos

Om en dos missas ska patienten eller vårdaren instrueras att administrera dosen så snart som möjligt. Därefter ska doseringen återupptas med den ordinerade doseringsfrekvensen (en gång i månaden eller en gång varannan månad) utifrån datumet för den senast administrerade dosen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av donidalorsen krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Dawnzera har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter ska donidalorsen endast användas om den förväntade kliniska nyttan överväger risken.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av donidalorsen krävs för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion.

Dawnzera har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet. Hos dessa patienter ska donidalorsen endast användas om den förväntade kliniska nyttan överväger risken.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för donidalorsen för barn i åldern < 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Se avsnitten 4.8 och 5.1.

Byte från andra profylaktiska HAE-läkemedel

Följande behandlingsschema (tabell 1) rekommenderas för patienter som ändrar sin profylaktiska HAE-behandling från berotralstat, en C1-esterashämmare, eller från lanadelumab till Dawnzera (se avsnitt 5.1).

Tabell 1: Behandlingsschema för patienter som byter från annan profylaktisk behandling till Dawnzera.

Annan profylaktisk behandling	Rekommenderat behandlingsschema vid byte till Dawnzera
Berotralstat	Fortsätt att ta den aktuella dosen av berotralstat i 14 dagar efter att behandling med Dawnzera har satts in.
C1-esterashämmare	Fortsätt att ta den aktuella dosen av C1-esterashämmare i 14 dagar efter att behandling med Dawnzera har satts in.
Lanadelumab	Administrera sista dosen av lanadelumab 14 dagar innan behandling med Dawnzera sätts in.

Administreringssätt

Dawnzera är endast avsett för subkutan användning.

Dawnzera ska administreras som en subkutan injektion i buken, övre lårområdet eller, endast för vårdare, baksidan av överarmen. Roterande byte av injektionsstället rekommenderas. Dawnzera får inte injiceras i områden där huden är öm, har blåmärken, är röd, hård, infekterad eller missfärgad.

Efter adekvat utbildning om korrekt subkutan injektionsteknik kan en patient eller vårdare injicera Dawnzera om läkaren anser att det är lämpligt. Fullständiga instruktioner för administrering med den förfyllda injektionspennan finns i bipacksedeln och bruksanvisningen.

Ytterligare anvisningar om beredning och särskilda försiktighetsåtgärder för hantering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet, inklusive anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi har observerats (se avsnitt 4.8). I händelse av en allvarlig överkänslighetsreaktion måste administreringen av donidalorsen omedelbart avbrytas och lämplig behandling sättas in.

Patienter måste informeras om tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner och instrueras att omedelbart söka vård och avbryta användningen av donidalorsen om allvarliga överkänslighetsreaktioner uppstår.

Allmänt

Dawnzera är inte avsett för behandling av akuta HAE-anfall. I händelse av ett genombrottsanfall med HAE ska individualiserad behandling sättas in med ett godkänt akutläkemedel.

Det finns begränsade data om användning av donidalorsen hos HAE-patienter med HAE-nC1-INH (se avsnitt 5.1). Patienter som har HAE-nC1-INH med mutationer som inte är förknippade med kallikrein-kinin-systemets (KKS) signalväg förväntas inte svara på Dawnzera.

Det rekommenderas att genetisk testning utförs, om sådan finns tillgänglig, i enlighet med aktuella HAE-riktlinjer och att behandlingen avbryts om klinisk respons inte observeras (se avsnitten 4.2 och 5.1).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har utförts med donidalorsen. *In vitro*-studier visar att donidalorsen inte är ett substrat för eller en hämmare av transportörer, inte interagerar med aktiva substanser med hög plasmaproteinbindning och inte är ett substrat för eller hämmare/inducerare av cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Donidalorsen förväntas inte påverkas av eller orsaka läkemedelsinteraktioner som förmedlas genom läkemedelstransportörer, plasmaproteinbindning eller CYP-enzymer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från gravida kvinnor som behandlas med donidalorsen (mindre än 300 graviditeter).

Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av donidalorsen under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att donidalorsen/metaboliter från donidalorsen utsöndras i mjölk (angående detaljer se 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med donidalorsen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga kliniska data om effekten av detta läkemedel på fertilitet hos människa finns tillgängliga.

Donidalorsen hade ingen effekt på fertilitet eller toxicitet vid tidig embryonal utveckling i musmodeller (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dawnzera har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste observerade biverkningarna hos patienter som behandlades med 80 mg donidalorsen var fjärde vecka, var reaktioner på injektionsstället (24,4 %).

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som förknippas med donidalorsen och som rapporterats vid kliniska studier anges i tabellen nedan.

Alla biverkningar är listade efter organsystemklass och frekvens; mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar av donidalorsen

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet (inklusive anafylaxi)	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ^a	Mycket vanliga
Undersökningar och provtagningar	Förhöjda leverenzymen ^b	Mycket vanliga

^a Reaktionen vid injektionsstället omfattar även: erytem, missfärgning, smärta, klåda, förhårdnad, hematom, blåmärken, exfoliering, överkänslighet och svullnad.

^b Huvudsakligen lindrigt och huvudsakligen avseende alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet, inklusive anafylaxi

I kliniska studier har en allvarlig överkänslighetsreaktion med anafylaxi rapporterats hos en patient. Symtomen omfattade generaliserat utslag, dyspné, bröstsmärta och perioral svullnad (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Reaktioner vid injektionsstället

Under dubbelblindade, placebokontrollerade studier observerades reaktioner vid injektionsstället. Samtliga reaktioner vid injektionsstället var icke allvarliga, lindriga till måttliga och försvann i allmänhet med tiden. Hos vissa patienter kvarstod reaktioner vid injektionsstället såsom erytem vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället och missfärgning vid injektionsstället i två dagar eller längre. Hos en patient som fick högre doser än de doser som anges i enlighet med protokollet, ledde missfärgning av injektionsstället till permanent utsättning av behandlingen.

Pediatrisk population

Säkerheten för donidalorsen utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie i en undergrupp med sju patienter i åldern 12 till 17 år. Säkerhetsprofilen hos dessa patienter liknade den profil som observerades hos vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen tillgänglig information om möjliga tecken och symtom på överdosering. Om symtom skulle uppstå rekommenderas symtomatisk behandling. Det finns ingen antidot tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, läkemedel använda vid ärftligt angioödem, ATC-kod: B06AC09.

Verkningsmekanism

Donidalorsen är en 2'-O-metoxietyl-modifierad antisensoligonukleotid (ASO) konjugerad till en triantennär N-acetylgalaktosamin (GalNAc₃)-del som orsakar ribonukleas H1 (RNase H1)-medierad nedbrytning av prekallikrein mRNA (PKK-mRNA) genom selektiv bindning till PKK-mRNA, vilket leder till minskad produktion av PKK-protein. PKK är ett proenzym för kallikrein i plasma, vilket leder till frisättning av bradykinin, en potent vasodilator som orsakar inflammation och svullnad vid HAE.

Farmakodynamisk effekt

I studie 1, en 24 veckor lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie hos vuxna och pediatrika patienter (≥ 12 år) med HAE typ I eller HAE typ II (se klinisk effekt och säkerhet nedan), observerades en minskning av PKK-koncentrationer i plasma. Den genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen till vecka 24 i dalkoncentrationer av PKK i plasma indikerade minskningar på 73 % och 47 % efter behandling med donidalorsen 80 mg var fjärde vecka respektive var åttonde vecka, jämfört med 2 % i placebogruppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Dawnzera för förebyggande av angioödemfall hos patienter studerades i studie 1.

Studie 1- "OASIS-HAE"

Studie 1 inkluderade 90 vuxna (48 kvinnor och 42 män) och pediatrika patienter (≥ 12 år) med minst två prövarbekräftade anfall under den åtta veckor långa inkörningsperioden och som fick minst en dos av studieläkemedlet. Pediatrika patienter var sju ungdomar i åldern 12 år och äldre. Studien inkluderade dessutom två äldre patienter (≥ 65 år). Tre patienter hade en kroppsvikt på < 50 kg vid baslinjen, varav två var ungdomar (se även avsnitt 5.2). Patienterna randomiserades i ett 2:1-förhållande till 1 av 2 grupper för att få studiebehandling antingen en gång var fjärde vecka (Q4W-gruppen) eller en gång var åttonde vecka (Q8W-gruppen). Inom varje grupp randomiserades patienterna i förhållandet 3:1 till att få Dawnzera 80 mg eller en överensstämmande volym med placebo. De två placebobehandlade grupperna kombinerades för analys. Det krävdes att patienterna avbröt andra profylaktiska HAE-läkemedel innan de gick med i studien men alla patienter tilläts använda vid-behovsläkemedel för behandling av genombrottsanfall av HAE.

Totalt hade 93 % av patienterna HAE typ I och 7 % hade HAE typ II. En anamnes med larynxangioödemfall rapporterades hos 52 % av patienterna och 18 % av patienterna fick profylaktisk behandling före inskrivningen. Den genomsnittliga HAE-anfallsfrekvensen under den prospektiva inkörningsperioden (baslinje-anfallsfrekvens) var 3,33 (SD 2,086) anfall/4 veckor och en anfallsfrekvens på > 2 anfall/4 veckor observerades hos totalt 69 % av patienterna.

Donidalorsen administrerat var fjärde eller var åttonde vecka gav statistiskt signifikanta minskningar av frekvensen av HAE-anfall (antal prövarbekräftade HAE-anfall per 4 veckor) jämfört med placebo. Ett varaktigt svar på donidalorsen med genomsnittliga minskningar från baslinjen i frekvensen av HAE-anfall observerades under hela behandlingsperioden i Dawnzera-behandlingsgrupperna.

Tabell 3: Resultat för primära och sekundära resultatmått (fullständig analysuppsättning)

Resultatmåttstatistik	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg Q4W (N = 45)	Dawnzera 80 mg Q8W N = 23
HAE-anfallsfrekvens per 4 veckor från baslinjen till vecka 24*			
LS-medelvärde för anfallsfrekvens (95 % KI)	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
Procentuell minskning (95 % KI) jämfört med placebo		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
p-värde enligt Wald chi-två-test		$< 0,001^\ddagger$	0,004 ‡
HAE-anfallsfrekvens per 4 veckor från vecka 4 till vecka 24			
LS-medelvärde för anfallsfrekvens (95 % KI) med start från andra dosen (vecka 4)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
Procentuell minskning (95 % KI) i förhållande till placebo från och med andra dosen		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)

Resultatmåttstatistik	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg Q4W (N = 45)	Dawnzera 80 mg Q8W N = 23
(vecka 4)			
p-värde enligt Wald chi-två-test		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Måttlig eller svår[†] HAE-anfallsfrekvens per 4 veckor från vecka 4 till vecka 24			
LS-medelvärde (95 % KI) för måttlig eller svår anfallsfrekvens med början från andra dosen (vecka 4)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
Procentuell minskning (95 % KI) i förhållande till placebo från och med andra dosen (vecka 4)		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
p-värde enligt Wald chi-två-test		< 0,001 [‡]	NS
HAE-anfall per 4 veckor som krävde akut behandling från vecka 4 till vecka 24			
LS-medelvärde (95 % KI) för HAE-anfall som krävde akut behandling med början från andra dosen (vecka 4)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
Procentuell minskning (95 % KI) i förhållande till placebo från och med andra dosen (vecka 4)		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
p-värde enligt Wald chi-två-test		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

KI = konfidensintervall; HAE = ärftligt angioödem; LS = minsta kvadrat; N = antal patienter i den specifika behandlingsgruppen; NS = inte statistiskt signifikant; Q4W = var fjärde vecka; Q8W = var åttonde vecka.

* Primärt resultatmått för effekt = jämförelse av tiden för normaliserat antal prövarbekräftade HAE-anfall per 4 veckor från baslinjen till vecka 24 mellan Dawnzera 80 mg Q4W-gruppen och placebogrupper.

[†] Måttlig: lindrig till måttlig begränsning av aktivitet, viss hjälp behövs; svår: markant begränsning av aktivitet, hjälp krävs.

[‡] Statistiskt signifikant.

För 4 ungdomspatienter (i åldern 12 till 17 år) i Q4W-gruppen observerades en minskning med 97,1 % (95 % KI: -106,26 %; -88,01 %) från baslinjen (inkörningsperiod) i den tidsnormaliserade frekvensen av HAE-anfall (per 4 veckor) från vecka 0 till vecka 24.

Ytterligare fördefinierade sekundära resultatmått i studien inkluderade andelen patienter med svar på studieläkemedel och procentandelen patienter som hade välkontrollerad angioödemaktivitet. Andelen patienter med en $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ och 100% (anfallsfri) minskning från baslinjen av frekvensen av HAE-anfall från vecka 4 till vecka 24 i Dawnzera-behandlingsgruppen var 93 %, 82 %, 62 % respektive 53 % i 80 mg Q4W-gruppen och 83 %, 65 %, 48 % respektive 35 % i 80 mg Q8W-gruppen jämfört med 27 %, 18 %, 9 % respektive 9 % i placebogrupper.

Antalet patienter med välkontrollerad sjukdom vid vecka 24 i behandlingsgruppen med Dawnzera baserat på poäng på angioödemkontrolltest (Angioedema Control Test, AECT) ≥ 10 vid vecka 24 var 41 (91 %) i gruppen som fick 80 mg Q4W och 17 (74 %) i gruppen som fick 80 mg Q8W, jämfört med 9 (41 %) i placebogrupper.

Hälsorelaterad livskvalitet

En förbättring observerades för Dawnzera-behandlingsgrupperna jämfört med placebo i totala poäng för frågeformuläret om livskvalitet vid angioödem (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AEQoL). En minskning på 6 poäng anses vara en kliniskt meningsfull förbättring. För den totala AEQoL-poängen vid vecka 24 var den genomsnittliga LS-förändringen från baslinjen i behandlingsgruppen med Dawnzera -24,8 och -19,9 för gruppen som fick 80 mg Q4W ($p < 0,001$) respektive 80 mg Q8W, jämfört med -6,2 i placebogruppen.

Studie 2 – "OASISplus"

Totalt 147 vuxna och pediatrika patienter (≥ 12 år) med HAE typ I eller HAE typ II fick minst en dos av Dawnzera i en öppen förlängningsstudie (studie 2) i upp till 3 år. Av dessa hade 83 patienter tidigare behandlats med Dawnzera eller placebo i studie 1 och inkluderades i övergångsgruppen. Icke-övergångspatienter ($n = 64$) skulle fortsätta att ta sin tidigare profylaktiska HAE-behandling (berotralstat, C1-esterashämmare eller lanadelumab) under inkörningsperioden enligt respektive rekommenderade behandlingsschema baserat på de enskilda läkemedlens halveringstid (se avsnitt 4.2).

Övergångsgrupp i öppen förlängning (studie 1 övergångspatienter, $n = 83$)

Efter 52 veckors behandling med Dawnzera visade patienterna en varaktig minskning av HAE-anfallsfrekvensen med i medeltal 93 % jämfört med baslinjen (0,22 anfall jämfört med 3,42 anfall/4 veckor). Andelen patienter med välkontrollerad sjukdom enligt AECT ökade från 20,3 % till 91,3 % i Q4W-gruppen och från 41,7 % till 100,0 % i Q8W-gruppen, tillsammans med förbättringar avseende AEQoL-poäng vid vecka 24.

Icke-övergångsgrupp (patienter som tidigare behandlats med andra långvariga profylaktiska HAE-läkemedel, $n = 64$)

Under bytet från lanadelumab, berotralstat eller C1-esterashämmare till Dawnzera observerades ingen ökning av frekvensen av HAE-anfall och anfallsfrekvenserna hade vid vecka 52 minskat med i medeltal 66,1 % (95 % KI -79,69; -52,55). Totalt sett förbättrades sjukdomskontrollen enligt AECT från 66,7 % till 93,0 % vid vecka 16 och AEQoL-poängen visade betydande minskningar i alla grupper.

Studie 3 – Fas 2-studie inklusive patienter med HAE-nC1-INH

Fas 2-studien 3 hade en öppen grupp för patienter med HAE-nC1-INH. Den inkluderade tre vuxna patienter som fick 80 mg donidalorsen var fjärde vecka i upp till 16 veckor. Ingen av dessa patienter hade en etablerad mutation i faktor XII-, plasminogen- eller angiopoietin-1-genen och endast en hade en positiv familjehistorik.

För de tre patienterna med HAE-nC1-INH förelåg en sammanlagd minskning av frekvensen av HAE-anfall på 76 % under behandlingsperioden. Minskningen i genomsnittlig frekvens av HAE-anfall var från 4,23 anfall/4 veckor under inkörningsperioden till 1,52 anfall/4 veckor från baslinjen till vecka 16. En patient var anfallsfri från vecka 1 till slutet av behandlingen. Livskvalitet förbättrades samtidigt.

En minskning av den prövarbekräftade månatliga frekvensen av angioödemanfall observerades hos alla tre inkluderade patienter med HAE med normal funktion och nivå av antigen-C1-hämmare efter månatlig administrering av 80 mg donidalorsen.

Immunogenicitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) upptäcktes ofta. ADA påverkade inte maximala plasmakoncentrationer men ökade dalkoncentrationer i plasma. Inga tecken på ADA-påverkan på farmakodynamik, effekt eller säkerhet observerades men tillgängliga data är alltför begränsade för att dra definitiva slutsatser.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Dawnzera för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av ärftligt angioödem för rutinmässig prevention av återkommande anfall av ärftligt angioödem. Se avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos donidalorsen utvärderades efter subkutan administrering av flera doser var fjärde vecka hos friska försökspersoner och var fjärde vecka eller var åttonde vecka hos patienter med HAE.

Exponeringen för donidalorsen (arean under plasmakoncentrationstidskurvan [AUC]) ökade på ett dosberoende sätt efter subkutana doser på mellan 20 mg och 80 mg hos friska försökspersoner men var större än dosproportionell över hela dosintervallet.

Populationsuppskattningar (geometriskt medelvärde) av maximal plasmakoncentration vid steady-state ($C_{max,ss}$), dalvärde för plasmakoncentration ($C_{trough,ss}$) och area under plasmakoncentrationstidskurvan över doseringsintervallet ($AUC_{\tau,ss}$) presenteras i tabell 5. Ingen ackumulering av donidalorsen C_{max} och AUC observerades i plasma efter upprepad dosering var fjärde vecka.

Tabell 4: Sammanfattning av simulerade farmakokinetiska parametrar från populationsfarmakokinetisk analys efter dosering av donidalorsen 80 mg Q4W eller 80 mg Q8W hos patienter med HAE vid steady-state

Farmakokinetiska parametrar (geometriskt medelvärde)	Donidalorsen	
	80 mg Q4W	80 mg Q8W
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{trough,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/ml)	5 240	5 210

$AUC_{\tau,ss}$ = område under plasmakoncentrationstidskurvan över doseringsintervallet vid steady-state;
 $C_{max,ss}$ = maximal plasmakoncentration vid steady-state; $C_{trough,ss}$ = dalvärde för plasmakoncentration vid steady-state; Q4W = var fjärde vecka; Q8W = var åttonde vecka.

Absorption

Efter subkutan administrering absorberas donidalorsen med en tid till maximal plasmakoncentration på cirka 2,5 timmar efter dosering, baserat på populationsuppskattningar.

Distribution

Donidalorsen förväntas distribueras huvudsakligen till levern och njurbarken efter subkutan dosering. Populationsuppskattningen av skenbar distributionsvolym för centralt (V_c/F) och perifert (V_p/F) kompartiment var 69,8 l respektive 1 840 l. Donidalorsen är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (> 98 % bundet) *in vitro*.

Metabolism

Donidalorsen metaboliseras av endo- och exonukleaser till korta oligonukleotidfragment av varierande storlek i levern.

Eliminering

Populationsuppskattningen av den terminala elimineringshalveringstiden för donidalorsen hos en typisk patient med HAE är cirka en månad.

Den genomsnittliga andelen oförändrat ASO som eliminerades i urin inom 24 timmar var mindre än 1 % av den administrerade dosen hos friska försökspersoner. Linker-relaterade metaboliter frisätts minimalt till cirkulationen och utsöndras sedan snabbt till urin eller avföring.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska och populationsfarmakodynamiska analyser visade inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetik eller farmakodynamik för donidalorsen baserat på ålder (12 till 74 år), kön, lindrigt nedsatt njurfunktion ($eGFR \geq 60$ till < 90 ml/min/1,73 m²) eller lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $\leq 1 \times$ ULN och ASAT $> 1 \times$ ULN, eller totalt bilirubin > 1 till $1,5 \times$ ULN och alla ASAT-värden). Vad gäller kroppsvikt var förväntade AUC-värden för donidalorsen $> 17\,500$ ng*h/ml för kroppsviktintervallet 30-40 kg, $> 10\,000$ ng*h/ml för 40-50 kg och cirka $10\,000$ ng*h/ml för 50-60 kg. Motsvarande värden för patienter med kroppsvikt > 60 kg var $< 7\,500$ ng*h/ml. Donidalorsen har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, njursjukdom i slutstadiet eller måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet

I en 6-månaders karcinogenicitetsstudie på transgena (Tg.rasH2) möss resulterade subkutan administrering av donidalorsen (5, 10, 20 eller 60 mg/kg) eller ett gnagarspecifikt surrogat (10 mg/kg) en gång varannan vecka inte i en ökning av maligna tumörer, vilket indikerar en avsaknad av cancerrisk för människa.

Gentoxicitet

Donidalorsen var negativt för gentoxicitet i *in vitro*-analyser (bakteriell omvänd mutation, kromosomavvikelse i lungceller från kinesisk hamster) och *in vivo*-analyser (mikronukleus i benmärg hos mus).

Fertilitet, graviditet och amning

Subkutan administrering av donidalorsen (0, 5, 10 eller 20 mg/kg/vecka) eller en aktiv hämmare av PKK hos gnagare (5 mg/kg/vecka) till möss varannan dag under dräktigheten och varje vecka under digivning gav inga negativa effekter på vare sig pre- eller postnatal utveckling.

I den pre- och postnatala utvecklingsstudien hos mus ökade koncentrationerna av donidalorsen i mjölk från digivande möss på ett dosberoende sätt vid doser ≥ 10 mg/kg/vecka men dessa koncentrationer av donidalorsen i mjölk var $> 3\,000$ gånger lägre än de observerade vävnadskoncentrationerna. Även om donidalorsen upptäcktes i modersmjölk från mus var systemisk exponering hos ungar inte förväntad på grund av bristen på oral absorption av donidalorsen.

I djurstudier resulterade administrering av donidalorsen eller en farmakologiskt aktiv surrogatsubstans specifik för gnagare i en kombinerad studie av fertilitet och embryofetal utvecklingstoxicitet på möss inte i någon effekt på fertilitet hos hane och hona eller embryofetal utveckling.

Subkutan administrering av donidalorsen (0, 1, 4 eller 10 mg/kg/vecka) eller en aktiv hämmare av prekallikrein (PKK) hos gnagare (4 mg/kg/vecka) till han- och honmöss varje vecka, före och under parning, och fortsatt varannan dag hos honor under hela organogenesperioden, resulterade inte i några negativa effekter på fertilitet, dräktighet eller embryofetal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfat (E 339)
Dinatriumvätefosfat (E 339)
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (E 507) (för pH-justering)
Natriumhydroxid (E 524) (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Dawnzera kan förvaras i originalkartongen vid rumstemperatur (upp till 30 °C) under en enstaka period på upp till 6 veckor, men inte efter utgångsdatumet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).
Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,8 ml steril lösning i en engångsspruta av typ I-glas med nål av rostfritt stål, styvt nålskydd och silikoniserad kolvpropp av klorobutylelastomer. Den fyllda primära behållaren och en injektionspenna är monterade till en förfylld injektionspenna som är märkt och förpackad i en ogenomskinlig kartong med en mellanvägg för att säkra den förfyllda injektionspennan och skydda den från ljus.

Förpackningsstorlek med en förfylld injektionspenna.
Förpackningsstorlek med tre förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före insättning måste patienter och/eller vårdare utbildas i korrekt förberedelse och administrering av Dawnzera (se bruksanvisningen).

- Den förfyllda injektionspennan med en separat dos ska tas ut ur kylskåpet 30 minuter före injektionen för att uppnå rumstemperatur. Andra uppvärmningsmetoder får inte användas.
- Den förfyllda injektionspennan måste inspekteras visuellt före användning. Lösningen ska vara klar och färglös till gul. Lösningen får inte injiceras om den verkar fryst. Den förfyllda injektionspennan får inte användas om grumlighet, partiklar eller missfärgning observeras före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2001/001

EU/1/25/2001/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dawnzera 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
donidalorsen

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionspenna innehåller 80 mg donidalorsen (som donidalorsennatrium) i 0,8 ml lösning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumdivätefosfat (E 339), dinatriumvätefosfat (E 339), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (E 507), natriumhydroxid (E 524). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld injektionspenna

3 förfyllda injektionspennor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Subkutan användning.

Öppna här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Kan förvaras i rumstemperatur (upp till 30 °C) under en enstaka period på upp till 6 veckor.

Kasseringsdatum: _____

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/2001/001 (förpackning med en injektionspenna)

EU/1/25/2001/002 (förpackning med tre injektionspennor)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Dawnzera

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR FÖRFYLLED INJEKTIONSPENNA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Dawnzera 80 mg injektionsvätska
donidalorsen
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,8 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Dawnzera 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna donidalorsen

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Dawnzera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Dawnzera
3. Hur du använder Dawnzera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dawnzera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Dawnzera är och vad det används för

Dawnzera är en typ av läkemedel som kallas antisens-oligonukleotidhämmare och som innehåller den aktiva substansen donidalorsen. Det används för att förhindra angioödemfall hos patienter som är 12 år eller äldre och som har ärftligt angioödem (HAE).

HAE är ett ärftligt tillstånd där blodet inte har tillräckligt mycket av ett protein som kallas ”C1-hämmare” eller där C1-hämmaren inte fungerar ordentligt. Detta leder till för mycket ”plasma-kallikrein”, vilket i sin tur ger högre nivåer av ett ämne som kallas bradykinin i blodomloppet. Höga nivåer av bradykinin gör att blodkärlen vidgas och läcker vätska in i den omgivande vävnaden, vilket leder till de svullnadsanfall som ses vid HAE. Symtomen kan omfatta magsmärter och svullnad av händer och fötter, ansikte, ögonlock, läppar eller tunga, struphuvudet (vilket kan göra det svårt att andas), könsorgan, mage och tarmar.

Den aktiva substansen i Dawnzera, donidalorsen, blockerar aktiviteten av kallikrein i plasma, vilket hjälper till att minska mängden bradykinin i blodomloppet och förhindrar symtom på HAE.

2. Vad du behöver veta innan du använder Dawnzera

Använd inte Dawnzera

om du är allergisk mot donidalorsen eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Dawnzera. Dawnzera kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner (se avsnitt 4). Om du får en allvarlig allergisk reaktion mot Dawnzera ska du **omedelbart** söka akutvård. Symtomen kan omfatta:

- utslag
- andningssvårigheter
- trångghetskänsla över bröstet
- väsande andning
- svullnad runt munnen
- snabb hjärtrytm

Dawnzera är inte avsett att användas under ett akut HAE-anfall. Om du får ett genombrottsanfall av HAE ska du använda din vanliga akutmedicin för att behandla det.

Barn och ungdomar

Dawnzera rekommenderas inte för barn under 12 år. Det har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Dawnzera

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är inte känt att Dawnzera påverkar andra läkemedel eller påverkas av andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns begränsad information om säkerheten hos Dawnzera under graviditet och amning. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av donidalorsen under graviditet.

Detta läkemedel kan passera över i bröstmjolk och det är inte känt om detta läkemedel kan påverka ditt barn. Din läkare kommer att diskutera med dig om du ska avbryta behandlingen med detta läkemedel medan du ammar eller om du ska sluta amma.

Din läkare kommer att diskutera riskerna och fördelarna med att använda detta läkemedel med dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Dawnzera innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld injektionspenna, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Dawnzera

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dawnzera är en lösning som tillhandahålls i en förfylld injektionspenna för engångsbruk.

Hur mycket Dawnzera som ska användas

Rekommenderad dos är en förfylld injektionspenna en gång i månaden. Om du inte har haft något anfall under en lång period kan din läkare ändra dosen till en injektionspenna varannan månad.

Hur Dawnzera injiceras

Din behandling kommer att påbörjas och hanteras under överinseende av en läkare med erfarenhet av vård av patienter med HAE. Du eller en vårdare kan injicera detta läkemedel efter lämplig utbildning. En läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ska visa dig hur du förbereder och injicerar Dawnzera på rätt sätt innan du använder det för första gången. Ge inte dig själv eller någon annan injektionen förrän någon har lärt dig hur du ska injicera läkemedlet.

Om du injicerar Dawnzera själv eller om din vårdare injicerar det måste du eller din vårdare noggrant läsa och följa de detaljerade instruktionerna i ”Bruksanvisningen”.

- Dawnzera ska injiceras under huden (subkutan injektion).
- **Injicera inte**
 - inom 5 cm från naveln.
 - i hud som är öm, har blåmärken, är röd, hård, infekterad eller missfärgad.
 - i ärr eller skadad hud.
- För in nålen i fettvävnaden i magen (buken), framsidan av låret eller baksidan av överarmen.
- Injektioner på baksidan av överarmen får endast ges av vårdare.
- Injicera läkemedlet på olika ställen varje gång.
- Använd endast en förfylld injektionspenna med Dawnzera en gång.

Om du använt för stor mängd av Dawnzera

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du har använt för mycket Dawnzera.

Om du har glömt att använda Dawnzera

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Ta den missade dosen så snart du kommer ihåg det. Återuppta därefter doseringen med den ordinerade doseringsfrekvensen (en gång per månad eller en gång varannan månad) från datumet för den senast administrerade dosen.

Om du slutar att använda Dawnzera

Det är viktigt att du fortsätter att injicera Dawnzera enligt läkarens anvisningar, även om du mår bättre.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Detta läkemedel kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion (**vanlig** biverkning: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer). Om du får en allvarlig allergisk reaktion ska du **omedelbart kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska**. Symtomen omfattar:

- utslag
- andningssvårigheter

- trånghets känsla över bröstet
- väsande andning
- svullnad runt munnen
- snabb hjärtrytm

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Reaktioner där injektionen ges. Symtomen kan omfatta rodnad, förändrad hudfärg, smärta, klåda, förhårdnad, hematom (blödning under huden på injektionsstället), blåmärken, fjällande hud, allergisk reaktion eller svullnad.
- Blodprover som visar leverförändringar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Dawnzera ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) under en enstaka period på upp till 6 veckor, men inte efter utgångsdatumet.

Om du förvarar Dawnzera i rumstemperatur, skriv kasseringsdatumet på originalkartongen. Kasseringsdatum är högst 6 veckor efter att du tagit ut läkemedlet ur kylskåpet och ska noteras i utrymmet som anges på originalkartongen för förvaring vid rumstemperatur upp till 30 °C.

Använd inte detta läkemedel om du märker något av följande:

- genomskinligt lock saknas eller är inte fastsatt.
- utgångsdatum (EXP) eller kasseringsdatum har passerats.
- läkemedlet ser ut att vara fryst, är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar.
- den förfyllda injektionspennan är skadad.

Läkemedel ska inte kastas bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är donidalorsen. Varje förfylld injektionspenna innehåller 80 mg donidalorsen (som donidalorsennatrium) i 0,8 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är natriumdivätefosfat (E 339), dinatriumvätefosfat (E 339), natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (E 507) (för pH-justering), natriumhydroxid (E 524) (för pH-justering) – se avsnitt 2 ”Dawnzera innehåller natrium”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Dawnzera är en klar, färglös till gul injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna.

Dawnzera finns som:

- förpackning som innehåller en förfylld injektionspenna i en kartong
- förpackning som innehåller tre förfyllda injektionspennor i en kartong

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.

Lietuva.

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +34 (0) 93 208 1020

France

Otsuka Pharmaceutical Frankrike SAS
Tél: +33 (0) 1 47 08 00 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

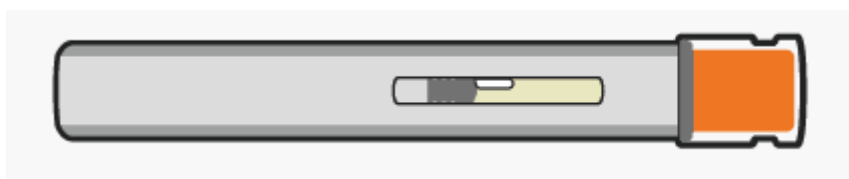
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BRUKSANVISNING

Dawnzera 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Denna bruksanvisning innehåller information om hur du injicerar **Dawnzera** med den förfyllda injektionspennan.

Läs denna bruksanvisning innan du börjar använda din förfyllda injektionspenna med Dawnzera och varje gång du får en ny förpackning. Det kan finnas ny information. Denna information ersätter inte samtal med din läkare om ditt medicinska tillstånd eller din behandling. Läkaren eller annan sjukvårdspersonal ska visa dig eller din vårdare hur man använder den förfyllda injektionspennan med **Dawnzera** på rätt sätt. Om du eller din vårdare har några frågor, prata med sjukvårdspersonalen.



Viktig information:

- **Dawnzera** ska endast injiceras under huden (subkutan användning).
- Varje förfylld injektionspenna innehåller en separat dos och kan endast användas en gång.
- **Ta inte** bort det genomskinliga locket förrän du är redo att injicera **Dawnzera** (se steg 5).
- **Dela inte** din förfyllda injektionspenna med någon annan.
- Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om den verkar skadad.

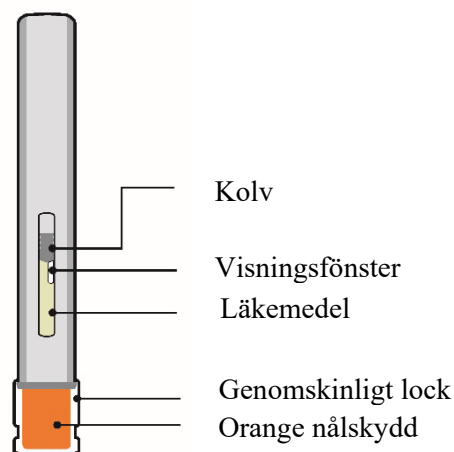
Förvaringsinformation:

- Förvara den förfyllda injektionspennan i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C i originalkartongen.
- Vid behov kan den förfyllda injektionspennan förvaras i rumstemperatur upp till 30 °C i originalkartongen i upp till 6 veckor.
- Om du förvarar Dawnzera i rumstemperatur, skriv kasseringsdatumet på originalkartongen. Kasseringsdatum är högst 6 veckor efter att du tagit ut läkemedlet ur kylskåpet och ska noteras i utrymmet som anges på originalkartongen för förvaring vid rumstemperatur upp till 30 °C.
- Om du inte använder den förfyllda injektionspennan som förvarats i rumstemperatur inom 6 veckor ska du kasta den.
- Förvara den förfyllda injektionspennan i kartongen tills den ska användas.
- Förvara **inte** den förfyllda injektionspennan med det genomskinliga locket borttaget.

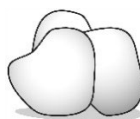
Förvara Dawnzera utom syn- och räckhåll för barn.

Dawnzera översikt

Förfylld injektionspenna med 1 dos



Övrigt material (ingår ej)



Förberedelse för injektion av Dawnzera

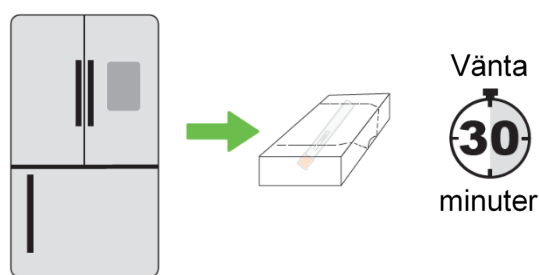
Steg 1 Ta ut ur kylskåpet

a) Ta ut den förfyllda injektionspennan ur kylskåpet.

b) Förvara den förfyllda injektionspennan i originalkartongen och låt den förfyllda injektionspennan uppnå rumstemperatur i 30 minuter före injektion.

c) När en förfylld injektionspenna från en förpackning med 3 injektionspennor har tagits ut ur kylskåpet ska de återstående förfyllda injektionspennorna sättas tillbaka i kylskåpet för framtida användning när de behövs.

Försök **inte** påskynda uppvärmningsprocessen med andra



värmekällor, t.ex. mikrovågsugn eller varmt vatten.

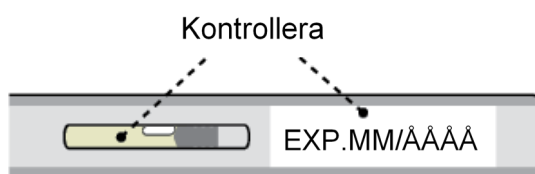
Steg 2 Inspektera läkemedlet

a) Kontrollera utgångsdatumet (EXP) på injektionspennan och även kasseringsdatumet på originalkartongen om läkemedlet har förvarats i rumstemperatur upp till 30 °C.

b) Kontrollera läkemedlet genom visningsfönstret. Läkemedlet **Dawnzera** ska vara klart och färglöst till gult. Det får inte finnas några partiklar. Det är normalt att se luftbubblor i lösningen.

Använd **inte** den förfyllda injektionspennan om:

- det genomskinliga locket saknas eller inte är festsatt.
- utgångsdatum (EXP) eller kasseringsdatum har passerats.
- läkemedlet ser fryst, grumligt, eller missfärgat ut eller innehåller partiklar.
- den förfyllda injektionspennan ser ut att vara skadad.



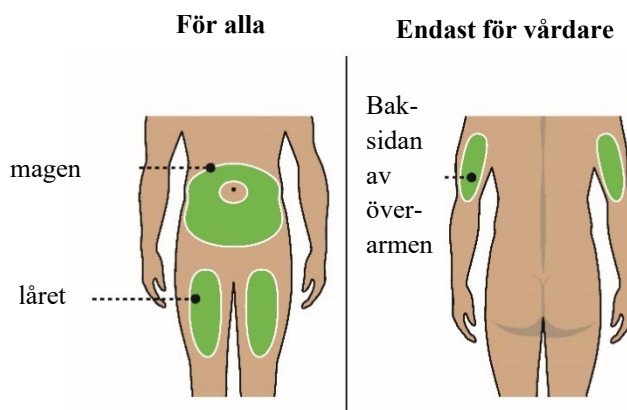
Steg 3 Välj injektionsställe

a) Välj ett injektionsställe på magen eller framsidan av låret.

b) Endast vårdare kan välja baksidan av överarmen.

Injicera **inte**:

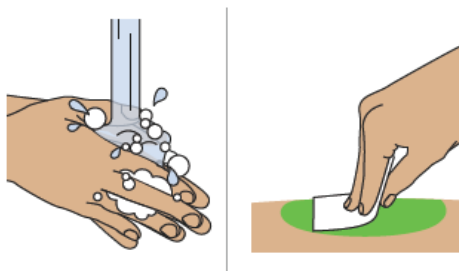
- inom 5 cm från naveln.
- i hud som är öm, har blåmärken, är röd, hård, infekterad eller missfärgad.
- i ärr eller skadad hud.
- på platsen för föregående injektion



Steg 4 Tvätta händerna och rengör injektionsstället

a) Tvätta händerna med tvål och vatten.

b) Rengör injektionsstället med en alkoholservett med en cirkelrörelse. Låt huden lufttorka.



Vidrör **inte** den rengjorda huden före injektionen.

Injicera Dawnzera

Steg 5 Ta bort och kasta det genomskinliga locket

a) Håll den förfyllda injektionspennan i mitten med det genomskinliga locket vänt bort från dig.

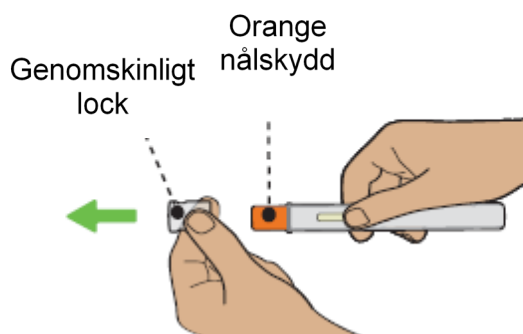
b) Ta bort det genomskinliga locket genom att dra det rakt ut. Vrid **inte** av det. Nålen finns inuti det orange nålskyddet.

c) Släng det genomskinliga locket i soporna eller i behållaren för vassa föremål.

Ta inte bort det genomskinliga locket förrän precis innan du injicerar.

Sätt inte tillbaka locket på den förfyllda injektionspennan.

Tryck **inte** det orange nålskyddet mot handen eller fingret.



Steg 6 Börja injektionen

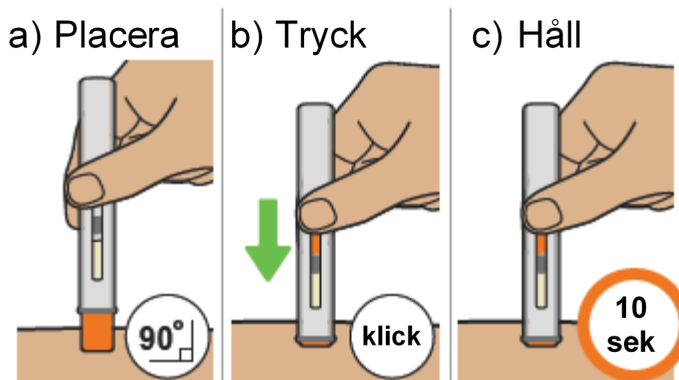
a) Håll den förfyllda injektionspennan i en hand. Placera det orange nålskyddet i 90 graders vinkel mot huden. Se till att du kan se visningsfönstret.

b) Tryck stadigt och håll den förfyllda injektionspennan rakt mot huden. Du kommer att höra ett klick när injektionen startar.

Du kan höra ett andra klick. Detta är normalt. Proceduren är inte klar.

c) Håll den förfyllda injektionspennan mot huden i 10 sekunder för att säkerställa att hela dosen har givits.

Flytta, vänd eller ändra **inte** vinkeln på den förfyllda



injektionspennan under injektionen.

Steg 7 Avsluta injektionen

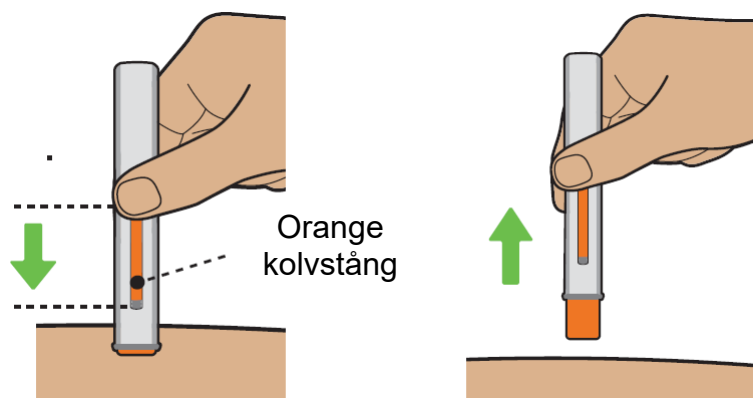
a) Kontrollera att den orangefärgade kolvstängan har flyttats nedåt och fyller hela visningsfönstret. Om den orange kolven inte fyller visningsfönstret kanske du inte har fått hela dosen. Om detta händer eller om du har andra frågor, kontakta din vårdgivare.

b) Ta bort den förfyllda injektionspennan genom att lyfta den rakt upp. Efter borttagning från huden låses det orange nålskyddet på plats och täcker över nålen.

c) Det kan förekomma en liten mängd blod eller vätska där du injicerade. Detta är normalt.

Tryck vid behov en bomullstuss eller gasväv på området och applicera ett litet plåster.

Återanvänd **inte** den förfyllda injektionspennan.



Kasta Dawnzera

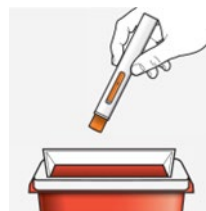
Steg 8 Kasta den förfyllda injektionspennan

a) Lägg den använda förfyllda injektionspennan i en behållare för vassa föremål direkt efter användning.

Kasta **inte** den förfyllda injektionspennan i ditt hushållsavfall.

Återvinn **inte** din använda behållare för vassa föremål.

Återanvänd **inte** den förfyllda injektionspennan eller det genomskinliga locket.



Om du inte har någon behållare för skärande och stickande föremål, kan du använda en hushållsbehållare som är:

- tillverkad av hårdplast,
- kan stängas med ett tättsittande och nål-resistent lock, så att inga skärande eller stickande föremål kan komma ut,
- upprätt och stabil under användning,
- läckagesäker, och
- korrekt märkt för att varna för riskavfall inuti behållaren.

När behållaren för stickande/skärande föremål är nästan full måste du följa lokala riktlinjer för rätt sätt att kassera behållaren för stickande/skärande föremål.

Det kan finnas lokala föreskrifter om hur du ska kasta använda förfyllda injektionspennor.

Kasta **inte** din använda behållare för stickande/skärande föremål i ditt hushållsavfall om inte lokala riktlinjer tillåter detta. Återvinn **inte** din använda behållare för vassa föremål.