



Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dawnzera 80 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 80 mg Donidalorsen (als Donidalorsen-Natrium) in 0,8 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis gelbe Lösung mit einem pH-Wert von etwa 7,4 und einer Osmolalität von etwa 290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dawnzera wird angewendet zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (*hereditary angioedema*, HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit HAE erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren beträgt 80 mg Donidalorsen als subkutane Injektion einmal monatlich.

Ein Dosierungsintervall von 80 mg einmal alle 2 Monate kann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient während der Behandlung mit Dawnzera mindestens 3 Monate lang gut kontrolliert (z.B. ohne Attacken) ist.

Ausgehend von den klinischen Daten ist bereits in Woche 1 nach der ersten Dosis von Donidalorsen eine allmähliche Reduktion der Attacken zu beobachten, wobei die maximale Wirkung nach einem Monat erwartet wird.

Bei Patienten mit HAE mit normalem C1-INH (nC1-INH), die nach 4 Behandlungsmonaten eine unzureichende Reduzierung der Attacken gezeigt haben, sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Dawnzera ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Ausgelassene Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient oder die Betreuungsperson angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich zu verabreichen. Danach sollte die Gabe wie verordnet (einmal monatlich oder einmal alle 2 Monate) ab dem Datum der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Donidalorsen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Dawnzera wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Donidalorsen sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Donidalorsen erforderlich. Dawnzera wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Nierenerkrankung nicht untersucht. Donidalorsen sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen das Risiko überwiegt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Donidalorsen bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Umstellung von anderen Arzneimitteln zur HAE-Prophylaxe

Die folgenden Behandlungsschemata (Tabelle 1) werden für Patienten empfohlen, die ihre prophylaktische HAE-Therapie von Berotralstat, einem C1-Esterase-Inhibitor oder Lanadelumab auf Dawnzera umstellen (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1: Behandlungsschema für Patienten, die von einer anderen prophylaktischen Therapie zu Dawnzera wechseln

Andere prophylaktische Therapie	Empfohlenes Behandlungsschema bei Umstellung auf Dawnzera
Berotralstat	Setzen Sie die Einnahme der aktuellen Dosis von Berotralstat für 14 Tage nach Beginn der Behandlung mit Dawnzera fort.
C1-Esterase-Inhibitor	Setzen Sie die Einnahme der aktuellen Dosis des C1-Esterase-Hemmers für 14 Tage nach Beginn der Behandlung mit Dawnzera fort.
Lanadelumab	Verabreichen Sie die letzte Dosis Lanadelumab 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Dawnzera.

Art der Anwendung

Dawnzera ist nur zur subkutanen Anwendung bestimmt.

Dawnzera wird als subkutane Injektion in den Bauch, den oberen Oberschenkelbereich oder, nur von einer Betreuungsperson, in die Rückseite des Oberarms injiziert. Es wird empfohlen, die Injektionsstelle zu wechseln.

Dawnzera darf nicht in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut empfindlich ist, Blutergüsse aufweist, gerötet, verhärtet, entzündet oder verfärbt ist.

Nach entsprechender Schulung zur korrekten subkutanen Injektionstechnik kann Dawnzera von dem Patienten oder einer Betreuungsperson injiziert werden, sofern der Arzt dies befürwortet. Ausführliche Anweisungen zur Verabreichung mittels Fertigpen sind in der Packungsbeilage und der Gebrauchsanleitung enthalten.

Weitere Anweisungen zur Vorbereitung und zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungÜberempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Fall einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Verabreichung von Donidalorsen sofort abgebrochen und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt und angewiesen werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen und die Anwendung von Donidalorsen bei Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen zu beenden.

Allgemein

Dawnzera ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Im Falle einer HAE-Durchbruchattacke sollte eine individualisierte Behandlung mit einem zugelassenen Notfallmedikament eingeleitet werden.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Donidalorsen bei HAE-Patienten mit HAE-nC1-INH vor (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit HAE-nC1-INH, die Mutationen aufweisen, die nicht mit dem Kallikrein-Kinin-System (KKS) assoziiert sind, wird nicht erwartet, dass sie auf Dawnzera ansprechen.

Es wird empfohlen, gemäß den aktuellen HAE-Leitlinien genetische Untersuchungen durchzuführen, falls verfügbar, und die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisches Ansprechen beobachtet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Donidalorsen wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Donidalorsen kein Substrat oder Inhibitor von Transportern ist, nicht mit stark an Plasmaprotein gebundenen Wirkstoffen interagiert und kein Substrat oder Inhibitor/Induktor von Cytochrom-P450(CYP)-Enzymen ist. Es wird nicht erwartet, dass Donidalorsen Arzneimittelwechselwirkungen verursacht, die durch Arzneimitteltransporter, Plasmaproteinbindung oder CYP-Enzyme vermittelt werden, oder durch sie beeinflusst wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaften) mit der Anwendung von Donidalorsen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Donidalorsen während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Donidalorsen/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Donidalorsen verzichtet werden soll / die Behandlung mit Donidalorsen zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung dieses Arzneimittels auf die menschliche Fertilität vor. Donidalorsen hatte in Mausmodellen keinen Einfluss auf die Fertilität und wies keine frühe embryonale Entwicklungstoxizität auf (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dawnzera hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Patienten, die alle 4 Wochen mit 80 mg Donidalorsen behandelt wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (24,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Donidalorsen aus klinischen Studien sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Donidalorsen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit (einschließlich Anaphylaxie)	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Sehr häufig
Untersuchungen	Leberenzyme erhöht ^b	Sehr häufig

^a Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle gehören auch: Erythem, Verfärbung, Schmerzen, Pruritus, Induration, Hämatom, blaue Flecken, Exfoliation, Überempfindlichkeit und Schwellung.

^b hauptsächlich leicht und hauptsächlich bei Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

In klinischen Studien wurde bei einem Patienten die schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion Anaphylaxie berichtet. Zu den Symptomen gehörten generalisierter Ausschlag, Dyspnoe, Brustkorbschmerz und periorale Schwellung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).



Reaktionen an der Injektionsstelle

Während doppelblinder, placebokontrollierter Studien wurden Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Alle Reaktionen an der Injektionsstelle waren nicht schwerwiegend, leicht bis mittelschwer und klangen im Allgemeinen mit der Zeit ab. Bei einigen Patienten hielten die Reaktionen an der Injektionsstelle wie Erythem an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle und Verfärbung an der Injektionsstelle für 2 oder mehr Tage an. Bei einem Patienten, der gemäß Prüfplan höhere als die zugelassenen Dosen erhielt, führte eine Verfärbung an der Injektionsstelle zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Donidalorsen wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie an einer Untergruppe von 7 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren untersucht. Das Sicherheitsprofil bei diesen Jugendlichen war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zur Identifizierung potenzieller Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor. Sollten Symptome auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es ist kein Antidot verfügbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, Mittel zur Behandlung des hereditären Angioödems, ATC-Code: B06AC09.

Wirkmechanismus

Donidalorsen ist ein 2'-O-Methoxyethyl-modifiziertes Antisense-Oligonukleotid (ASO), das an eine triantennäre N-Acetyl-galactosamin (GalNAc3)-Einheit konjugiert ist, die einen durch Ribonuklease H1 (RNase H1) vermittelten Abbau von Präkalikrein (PKK)-mRNA bewirkt, was zu einer verminderten Produktion von PKK-Protein führt. PKK ist ein Proenzym für Plasmakallikrein, das zur Freisetzung von Bradykinin führt, einem potenten Vasodilatator, der Entzündungen und Schwellungen bei HAE verursacht.

Pharmakodynamische Wirkungen

In Studie 1, einer 24-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit erwachsenen und pädiatrischen Patienten (≥ 12 Jahre) mit HAE 1 oder HAE 2 (siehe unten „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“), wurde eine Abnahme der PKK-Plasmakonzentrationen beobachtet. Die mittlere prozentuale Veränderung der PKK-Talkonzentrationen im Plasma vom Ausgangswert bis Woche 24 zeigte eine Reduktion um 73 % und 47 % nach der Behandlung mit Donidalorsen 80 mg alle 4 Wochen bzw. alle 8 Wochen, verglichen mit 2 % in der Placebo-Gruppe.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Dawnzera zur Vorbeugung von Angioödem-Attacken bei Patienten wurde in Studie 1 untersucht.

Studie 1 – „OASIS-HAE“

Studie 1 umfasste 90 (48 weibliche und 42 männliche) erwachsene und pädiatrische Patienten (≥ 12 Jahre) mit mindestens zwei durch den Prüfarzt bestätigten Attacken während der 8-wöchigen Einleitungsphase, die mindestens 1 Dosis des Prüfpräparats (IMP) erhielten. Bei den pädiatrischen Patienten handelte es sich um 7 Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter; darüber hinaus umfasste die Studie 2 ältere Patienten (≥ 65 Jahre). 3 Patienten hatten zu Studienbeginn ein Körpergewicht von < 50 kg, von denen 2 Jugendliche waren (siehe auch Abschnitt 5.2). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in 1 von 2 Gruppen randomisiert, um die Studienbehandlung entweder einmal alle 4 Wochen (q4Wo-Gruppe) oder einmal alle 8 Wochen (q8Wo-Gruppe) zu erhalten. Innerhalb jeder Gruppe wurden die Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert und erhielten entweder Dawnzera 80 mg oder eine entsprechende Menge Placebo. Die beiden mit Placebo behandelten Gruppen wurden für die Analyse zusammengefasst. Die Patienten mussten andere prophylaktische HAE-Arzneimittel vor Eintritt in die Studie absetzen; allerdings durften alle Patienten Notfallarzneimittel zur Behandlung von HAE-Durchbruchattacken anwenden.

Insgesamt hatten 93 % der Patienten HAE Typ 1 und 7 % HAE Typ 2. 52 % der Patienten hatten Larynxödem-Attacken in der Vorge-schichte und 18 % der Patienten erhielten vor der Aufnahme eine prophylaktische Therapie. Die mittlere HAE-Attackenhäufigkeit während der prospektiven Einleitungsphase (Attackenhäufigkeit vor Studienbeginn) betrug 3,33 (SD 2,086) Attacken/4 Wochen, und bei insgesamt 69 % der Patienten wurde eine Attackenhäufigkeit von > 2 Attacken/4 Wochen beobachtet.

Donidalorsen, verabreicht alle 4 oder 8 Wochen, führte im Vergleich zu Placebo zu statistisch signifikanten Reduktionen der HAE-Attackenhäufigkeit (Anzahl der durch den Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken pro 4 Wochen). In den Dawnzera-Behandlungsgruppen wurde während des gesamten Behandlungszeitraums ein anhaltendes Ansprechen auf Donidalorsen mit einem durchschnittlichen Rückgang der HAE-Attackenrate gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

Tabelle 3: Ergebnisse für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte (Full-Analysis-Set)

Endpunktstatistik	Placebo (N = 22)	Dawnzera 80 mg q4Wo (N = 45)	Dawnzera 80 mg q8Wo (N = 23)
HAE-Attackenhäufigkeit pro 4 Wochen ab Studienbeginn bis Woche 24*			
LS-Mittelwert (95%-KI) Attackenhäufigkeit	2,26 (1,66; 3,09)	0,44 (0,27; 0,73)	1,02 (0,65; 1,59)
% Reduktion (95%-KI) im Vergleich zu Placebo		-81 (-89; -65)	-55 (-74; -22)
p-Wert Wald-Chi-Quadrat-Test		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
HAE-Attackenhäufigkeit alle 4 Wochen von Woche 4 bis Woche 24			
LS-Mittelwert (95%-KI) Attackenhäufigkeit ab der zweiten Dosis (Woche 4)	2,25 (1,59; 3,18)	0,30 (0,15; 0,58)	0,90 (0,53; 1,52)
% Reduktion (95%-KI) im Vergleich zu Placebo ab der zweiten Dosis (Woche 4)		-87 (-94; -72)	-60 (-79; -25)
p-Wert Wald-Chi-Quadrat-Test		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]
Häufigkeit mittelschwerer oder schwerer[†] HAE-Attacken pro 4 Wochen von Woche 4 bis Woche 24			
LS-Mittelwert (95%-KI) Häufigkeit mittelschwerer oder schwerer Attacken ab der zweiten Dosis (Woche 4)	1,15 (0,72; 1,83)	0,12 (0,04; 0,35)	0,68 (0,37; 1,23)
% Reduktion (95%-KI) im Vergleich zu Placebo ab der zweiten Dosis (Woche 4)		-89 (-97; -66)	-41 (-72; 26)
p-Wert Wald-Chi-Quadrat-Test		< 0,001 [‡]	NS
HAE-Attacken pro 4 Wochen, die von Woche 4 bis Woche 24 eine Akuttherapie erfordern			
LS-Mittelwert (95%-KI) HAE-Attacken, die ab der zweiten Dosis eine Akuttherapie erfordern (Woche 4)	1,80 (1,23; 2,62)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,31; 1,15)
% Reduktion (95%-KI) im Vergleich zu Placebo ab der zweiten Dosis (Woche 4)		-92 (-97; -77)	-67 (-85; -29)
p-Wert Wald-Chi-Quadrat-Test		< 0,001 [‡]	0,004 [‡]

KI = Konfidenzintervall; HAE = hereditäres Angioödem; LS = kleinste-Quadrat- (*least square*); N = Anzahl der Patienten in der spezifischen Behandlungsgruppe; NS = nicht statistisch signifikant; q4Wo = alle 4 Wochen; q8Wo = alle 8 Wochen.

* Primärer Wirksamkeitsendpunkt = Vergleich der zeitnormalisierten Anzahl von durch den Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken pro 4 Wochen von Studienbeginn bis Woche 24 zwischen der Dawnzera-Gruppe mit 80 mg q4Wo und der Placebo-Gruppe.

† Mittelschwer: leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, etwas Unterstützung erforderlich; schwer: deutliche Einschränkung der Aktivität, Unterstützung erforderlich.

‡ Statistisch signifikant.

Bei 4 jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis 17 Jahren) in der q4Wo-Gruppe wurde eine Abnahme um 97,1 % (95%-KI: -106,26 %; -88,01 %) gegenüber dem Ausgangswert (Einleitungsphase) in der zeitnormalisierten HAE-Attackenhäufigkeit (pro 4 Wochen) von Woche 0 bis Woche 24 beobachtet.

Weitere vordefinierte sekundäre Endpunkte der Studie waren der Anteil der Patienten, die auf das Prüfpräparat ansprachen, und der Prozentsatz der Patienten, bei denen die Angioödemaktivität gut kontrolliert war. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der HAE-Attackenhäufigkeit um ≥ 50 %, ≥ 70 %, ≥ 90 % und 100 % (attackenfrei) gegenüber dem Ausgangswert von Woche 4 bis Woche 24 betrug in der Dawnzera-Behandlungsgruppe 93 %, 82 %, 62 % bzw. 53 % in der Gruppe mit 80 mg alle 4 Wochen und 83 %, 65 %, 48 % bzw. 35 % in der Gruppe mit 80 mg alle 8 Wochen im Vergleich zu 27 %, 18 %, 9 % bzw. 9 % in der Placebo-Gruppe.

Die Anzahl der Patienten mit gut kontrollierter Erkrankung in Woche 24 betrug in der Dawnzera-Behandlungsgruppe, auf der Grundlage eines Scores ≥ 10 im *Angioedema Control Test* (AECT) in Woche 24, 41 (91 %) in der Gruppe mit 80 mg alle 4 Wochen und 17 (74 %) in der Gruppe mit 80 mg alle 8 Wochen, im Vergleich zu 9 (41 %) in der Placebo-Gruppe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Dawnzera-Behandlungsgruppen wurde im Vergleich zu Placebo eine Verbesserung des Gesamtscores im *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL) beobachtet. Eine Reduktion um 6 Punkte wird als klinisch bedeutsame Verbesserung angesehen. Für den Gesamt-AE-QoL-Score in Woche 24 betrug der Kleinste-Quadrat-Mittelwert der durchschnittlichen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Dawnzera-Behandlungsgruppe -24,8 in der Gruppe mit 80 mg q4Wo ($p < 0,001$) und -19,9 in der Gruppe mit 80 mg q8Wo, verglichen mit -6,2 in der Placebo-Gruppe.

Studie 2 – „OASISplus“

Insgesamt erhielten 147 erwachsene und pädiatrische Patienten (≥ 12 Jahre) mit HAE Typ 1 oder HAE Typ 2 mindestens 1 Dosis Dawnzera in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (Studie 2) mit bis zu 3 Jahren Dauer. Davon wurden 83 Patienten zuvor in Studie 1 mit Dawnzera oder Placebo behandelt und in die Rollover-Gruppe aufgenommen. Nicht-Rollover-Patienten ($n = 64$) sollten

ihre vorherige HAE-Prophylaxe (Berotralstat, C1-Esterase-Inhibitoren oder Lanadelumab) während der Einleitungsphase gemäß den jeweils empfohlenen Behandlungsschemata basierend auf der Halbwertszeit der einzelnen Arzneimittel fortsetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Rollover-Gruppe der unverblindeten Verlängerung (Rollover-Patienten in Studie 1, n = 83)

Nach 52 Wochen Behandlung mit Dawnzera zeigten die Patienten eine anhaltende mittlere Reduktion der HAE-Attackenhäufigkeit um 93 % im Vergleich zum Ausgangswert (0,22 vs. 3,42 Attacken/4 Wochen), wobei die gut kontrollierte Erkrankung gemäß AECT in der Q4W-Gruppe von 20,3 % auf 91,3 % und in der Q8W-Gruppe von 41,7 % auf 100,0 % anstieg, neben Verbesserungen der AE-QoL-Scores in Woche 24.

Nicht-Rollover-Gruppe (Patienten, die zuvor andere Arzneimittel zur HAE-Langzeitprophylaxe erhalten haben, n = 64)

Während der Umstellung von Lanadelumab, Berotralstat oder C1-Esterase-Inhibitor auf Dawnzera wurde kein Anstieg der HAE-Attackenhäufigkeit beobachtet, wobei die mittleren Raten in Woche 52 um 66,1 % (95 %-KI -79,69; -52,55) niedriger waren, die Gesamt-Krankheitskontrolle gemäß AECT sich bis Woche 16 von 66,7 % auf 93,0 % verbesserte und die AE-QoL-Scores über alle Gruppen hinweg signifikante Reduktionen zeigten.

Studie 3 – Phase-II-Studie mit HAE-nC1INH-Patienten

Studie 3, eine Phase-II-Studie, hatte einen unverblindeten Arm für Patienten mit HAE-nC1INH. Sie umfasste 3 erwachsene Patienten, die bis zu 16 Wochen lang alle 4 Wochen 80 mg Donidalorsen erhielten. Keiner dieser Patienten hatte eine nachgewiesene Mutation in Faktor XII, Plasminogen oder Angiopoietin-1-Gen und nur einer hatte eine positive Familienanamnese.

Die 3 HAE-nC1-INH-Patienten verzeichneten während des Behandlungszeitraums eine Reduktion der HAE-Attackenhäufigkeit um insgesamt 76 %. Die mittlere HAE-Attackenhäufigkeit verringerte sich von 4,23 Attacken/4 Wochen während der Einleitungsphase auf 1,52 Attacken/4 Wochen vom Studienbeginn bis Woche 16. Ein Patient war von Woche 1 bis zum Ende der Behandlung anfallsfrei. Gleichzeitig verbesserte sich die Lebensqualität.

Bei allen drei eingeschlossenen Patienten mit HAE mit normalen funktionellen und antigenen C1-Inhibitor-Werten wurde nach der monatlichen Verabreichung von 80 mg Donidalorsen eine Verringerung der vom Prüfer bestätigten monatlichen Angioödem-Attackenrate beobachtet.

Immunogenität

Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen. ADA hatten keinen Einfluss auf die Spitzenplasmaspiegel, erhöhten aber die Talplasmaspiegel. Es gab keine Hinweise auf einen Einfluss der ADA auf die Pharmakodynamik, Wirksamkeit oder Sicherheit, die verfügbaren Daten sind jedoch begrenzt, um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dawnzera eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des hereditären Angioödems zur routinemäßigen Vorbeugung von wiederkehrenden Attacken gewährt. Siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Donidalorsen wurden nach subkutaner Verabreichung mehrerer Dosen alle 4 Wochen bei gesunden Probanden und alle 4 Wochen oder alle 8 Wochen bei HAE-Patienten beurteilt.

Die Donidalorsen-Exposition (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve [AUC]) nahm nach subkutanen Dosen von 20 bis 80 mg bei gesunden Freiwilligen dosisabhängig zu, war aber über den gesamten Dosisbereich hinweg mehr als dosisproportional.

Populationsschätzungen (geometrisches Mittel) des Spitzenplasmaspiegels im Steady-State ($C_{max,ss}$), des Talplasmaspiegels ($C_{Tal,ss}$) und der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über das Dosierungsintervall ($AUC_{T,ss}$) sind in Tabelle 4 dargestellt. Nach wiederholter Gabe alle 4 Wochen wurde keine Akkumulation von Donidalorsen C_{max} und AUC im Plasma beobachtet.

Tabelle 4. Zusammenfassung der simulierten pharmakokinetischen Parameter aus der pharmakokinetischen Populationsanalyse nach Gabe von Donidalorsen 80 mg q4Wo oder 80 mg q8Wo bei HAE-Patienten im Steady-State

Pharmakokinetische Parameter (geometrisches Mittel)	Donidalorsen	
	80 mg q4Wo	80 mg q8Wo
$C_{max,ss}$ (ng/ml)	417	416
$C_{Tal,ss}$ (ng/ml)	0,755	0,255
$AUC_{T,ss}$ (ng h/ml)	5 240	5 210

$AUC_{T,ss}$ = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über das Dosierungsintervall im Steady-State;

$C_{max,ss}$ = Spitzenplasmaspiegel im Steady-State; C_{Tal} = Talplasmaspiegel im Steady-State; q4Wo = alle 4 Wochen;

q8Wo = alle 8 Wochen.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung wird Donidalorsen, basierend auf Populationsschätzungen, mit einer Zeit von etwa 2,5 Stunden nach der Dosis bis zum Spitzenplasmaspiegel resorbiert.



Verteilung

Es wird erwartet, dass sich Donidalorsen nach der subkutanen Verabreichung hauptsächlich in der Leber- und Nierenrinde verteilt. Die Populationsschätzung des scheinbaren Verteilungsvolumens für das zentrale (V_c/F) und periphere (V_p/F) Kompartiment betrug 69,8 l bzw. 1 840 l. Donidalorsen ist *in vitro* stark an humane Plasmaproteine (> 98 % gebunden) gebunden.

Biotransformation

Donidalorsen wird in der Leber durch Endo- und Exonukleasen zu kurzen Oligonukleotidfragmenten unterschiedlicher Größe metabolisiert.

Elimination

Die Populationsschätzung der terminalen Halbwertszeit von Donidalorsen bei einem typischen HAE-Patienten beträgt etwa 1 Monat.

Der mittlere Anteil des im Urin ausgeschiedenen unveränderten ASO betrug bei gesunden Probanden weniger als 1 % der verabreichten Dosis innerhalb von 24 Stunden. Linker-verwandte Metaboliten werden nur in geringem Maß in den Blutkreislauf freigesetzt und anschließend schnell mit dem Urin oder Stuhl ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Pharmakokinetische Populationsanalysen und pharmakodynamische Analysen zeigten keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Donidalorsen in Abhängigkeit von Alter (12 bis 74 Jahre), Geschlecht, leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $\leq 1 \times$ ONG und AST $> 1 \times$ ONG oder Gesamtbilirubin > 1 bis $1,5 \times$ ONG und beliebige AST). Im Hinblick auf das Körpergewicht betrugen die vorhergesagten AUC-Werte von Donidalorsen $> 17\,500$ ng h/ml für den Körpergewichtsbereich von 30–40 kg, $> 10\,000$ ng h/ml für 40–50 kg und etwa $10\,000$ ng h/ml für 50–60 kg. Die entsprechenden Werte für Patienten mit einem Körpergewicht > 60 kg lagen bei $< 7\,500$ ng h/ml. Donidalorsen wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung, terminaler Nierenerkrankung oder mittelschwerer bzw. schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenität

In einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie an transgenen (Tg.rasH2) Mäusen führte die subkutane Verabreichung von Donidalorsen (5, 10, 20 oder 60 mg/kg) oder einem Nagetier-spezifischen Surrogat (10 mg/kg) einmal alle 2 Wochen nicht zu einer Zunahme bösartiger Tumoren, was darauf hindeutet, dass beim Menschen kein karzinogenes Risiko besteht.

Genotoxizität

Donidalorsen erwies sich in Assays *in vitro* (bakterielle Rückmutation, Chromosomenaberration in Lungenzellen des chinesischen Hamsters) und *in vivo* (Maus-Knochenmark-Mikronukleus) als negativ hinsichtlich Genotoxizität.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Die subkutane Verabreichung von Donidalorsen (0, 5, 10 oder 20 mg/kg/Woche) oder einem aktiven PKK-Inhibitor für Nagetiere (5 mg/kg/Woche) an Mäuse jeden zweiten Tag während der Trächtigkeit und wöchentlich während der Laktation führte zu keinen unerwünschten Wirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung.

In der prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Mäusen stiegen die Konzentrationen von Donidalorsen in der Milch von laktierenden Mäusen bei Dosen ≥ 10 mg/kg/Woche dosisabhängig an. Diese Konzentrationen von Donidalorsen in der Milch waren aber $> 3\,000$ -mal niedriger als die beobachteten Gewebekonzentrationen. Obwohl Donidalorsen in der Muttermilch von Mäusen nachgewiesen wurde, war eine systemische Exposition der Jungen aufgrund der fehlenden oralen Resorption von Donidalorsen nicht zu erwarten.

In Tierstudien führte die Verabreichung von Donidalorsen oder einem pharmakologisch aktiven Nagetier-spezifischen Surrogat in einer kombinierten Studie zur Fertilität und embryofötalen Entwicklungstoxizität an Mäusen nicht zu Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität oder embryofötale Entwicklung.

Die subkutane Verabreichung von Donidalorsen (0, 1, 4 oder 10 mg/kg/Woche) oder eines Nagetier-aktiven Inhibitors von Präkallikrein (PKK) (4 mg/kg/Woche) an männliche und weibliche Mäuse wöchentlich, vor und während der Paarung und weiterhin jeden zweiten Tag bei den Weibchen während des Zeitraums der Organogenese führte zu keinen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität, Trächtigkeit oder embryofötale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat (E 339)

Dinatriumhydrogenphosphat (E 339)



Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (E 507) (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (E 524) (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Dawnzera kann in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 6 Wochen aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,8 ml sterile Lösung in einer Einwegspritze aus Typ-I-Glas mit einer integrierten („staked“) Nadel aus Edelstahl, starrem Nadel-schutz und einem Kolbenstopfen aus silikonisiertem Chlorbutylelastomer. Der gefüllte Primärbehälter und ein Pen werden zu ei-nem Fertigpen zusammengesetzt, der etikettiert und in einem undurchsichtigen Karton mit einer Trennwand verpackt wird, um den Fertigpen zu sichern und den Inhalt vor Licht zu schützen.

Packung mit einem Fertigpen.

Packung mit drei Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Beginn der Behandlung müssen Patienten und/oder Betreuungspersonen in der ordnungsgemäßen Vorbereitung und Verab-reichung von Dawnzera geschult werden (siehe Gebrauchsanleitung).

- Der Einzeldosis-Fertigpen sollte 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit er Raum-temperatur annehmen kann. Er darf nicht auf andere Weise erwärmt werden.
- Der Fertigpen muss vor der Verwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung soll klar und farblos bis gelb aussehen. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie gefroren erscheint. Der Fertigpen darf nicht verwendet werden, wenn vor der Verabreichung Trübung, Schwebstoffe oder Verfärbung beobachtet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Januar 2026

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Otsuka Pharma GmbH
Europa-Allee 52
60327 Frankfurt am Main
Telefon: (069) 170086-0



Telefax: (069) 170086-50

Medical Information

Telefon: 0800-72 39 812

E-Mail: Otsuka.medinfo@otsuka.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur

<https://www.ema.europa.eu> verfügbar.