

▼ 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

ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 200 mg Garadacimab\* in 1,2 ml Lösung.

ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 200 mg Garadacimab\* in 1,2 ml Lösung.

\* Garadacimab ist ein vollständig humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede vorgefüllte Spritze/jeder Fertigpen enthält 19,3 mg Prolin und 0,24 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist eine leicht trübe bis klare, bräunlich-gelbe bis gelbe Flüssigkeit.

Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 6,1 und eine Osmolalität von ca. 470 mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

ANDEMBRY wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (*hereditary angioedema*, HAE) angewendet.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit HAE erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis von ANDEMBRY für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren beträgt anfangs 400 mg. Diese Aufsättigungsdosis wird am ersten Behandlungstag subkutan in Form von zwei 200-mg-Injektionen verabreicht. Anschließend erfolgt die monatliche Verabreichung einer Dosis von 200 mg.

Bei Patienten mit normalem C1-INH-HAE (nC1-INH), die nach 3-monatiger Behandlung

eine unzureichende Reduktion der Attacken aufweisen, sollte das Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

ANDEMBRY ist nicht für die Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Versäumte Dosen

Wenn eine ANDEMBRY-Dosis versäumt wird, sollte der Patient angewiesen werden, diese so bald wie möglich nachzuholen.

##### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Garadacimab bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### Art der Anwendung

ANDEMBRY ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung vorgesehen.

Jede Einheit (Fertigspritze oder Fertigpen) ANDEMBRY ist für den einmaligen Gebrauch vorgesehen (siehe Abschnitt 6.6).

Die Injektion sollte auf die folgenden Injektionsstellen beschränkt werden: Abdomen, Oberschenkel und äußere Oberarme (siehe Abschnitt 5.2). Ein regelmäßiger Wechsel der Injektionsstelle wird empfohlen.

ANDEMBRY darf erst nach einer Schulung der subkutanen Injektion durch einen Arzt vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson verabreicht werden.

#### 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 Anwendung

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bisher nicht beobachtet, könnten aber auftreten. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Verabreichung von Garadacimab abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

##### Allgemein

ANDEMBRY ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Im Falle einer HAE-Durchbruchattacke sollte eine individuell auf den Patienten abgestimmte Behandlung mit einem zugelassenen Bedarfsmedikament eingeleitet werden.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Garadacimab bei HAE-Patienten

mit normalem C1-INH vor (siehe Abschnitt 5.1).

Einige Unterkategorien von nC1-INH-HAE sprechen möglicherweise nicht auf die Behandlung mit Garadacimab an, da alternative Wege bestehen, die keine FXII-Aktivierung beinhalten. Es wird empfohlen, sofern verfügbar, einen Genetest gemäß den aktuellen HAE-Leitlinien durchzuführen und die Behandlung abzubrechen, wenn kein klinisches Ansprechen beobachtet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

##### Beeinflussung von Gerinnungstests

Aufgrund einer Wechselwirkung von Garadacimab mit dem aPTT-Assay kann ANDEMBRY die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT *activated partial thromboplastin time*) verlängern. Das Ausmaß der aPTT-Verlängerung kann je nach Arzneimittelexposition sowie abhängig von anderen Parametern, wie z. B. natürlichen Schwankungen des FXII-Spiegels und anderen Gerinnungsfaktoren, variieren. Die im aPTT-Labortest verwendeten Reagenzien initiieren eine intrinsische Gerinnung durch die Aktivierung von FXII im Kontaktsystem. Daher kann die Hemmung des FXIIa im Plasma durch ANDEMBRY die aPTT im Test verlängern.

##### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 19,3 mg Prolin pro Fertigspritze bzw. Pen; dies entspricht 16,1 mg/ml. Prolin kann schädlich sein, wenn Patienten eine Hyperprolinämie haben, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Prolin anreichert.

Dieses Arzneimittel enthält 0,24 mg Polysorbat 80 pro Fertigspritze bzw. Pen; dies entspricht 0,2 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen beim Menschen durchgeführt. Garadacimab wurde bisher nur als Monotherapie und nicht in Kombination mit anderen für die Langzeitprophylaxe von HAE angezeigten Arzneimitteln untersucht. Die Anwendung von Schmerzmitteln, antibakteriellen Medikamenten, Antihistaminika, Entzündungshemmern und Antirheumatika hat keine Auswirkungen auf die PK von Garadacimab. Bei HAE-Durchbruchattacken hatte die Anwendung von Bedarfsmedikamenten wie plasmatischem und rekombinantem C1-INH oder Icatibant keine Auswirkungen auf die PK von Garadacimab.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. nur begrenzte Daten zur Anwendung von Garadacimab bei Schwangeren vor. Monoklonale Antikörper wie Garadacimab sind überwiegend im dritten Schwangerschaftstrimester plazentaängig; daher sind mögliche Auswirkungen auf einen Fötus wahrscheinlich im dritten Schwangerschaftstrimester größer. Eine, an trächtigen Kaninchen, durchgeführte Studie

zur prä- und postnatalen Entwicklung ergab keine Hinweise auf eine Schädigung des sich entwickelnden Fötus (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, Garadacimab während der Schwangerschaft nicht anzuwenden.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Garadacimab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht und kurz danach auf ein niedriges Niveau abfällt. Daher ist es möglich, dass IgG-Antikörper in den ersten Tagen über die Milch auf das Neugeborene übergehen. In diesem kurzen Zeitraum kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Garadacimab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

**Fertilität**

Die Auswirkungen auf die Fertilität wurden beim Menschen nicht untersucht. Garadacimab hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Kaninchen (siehe Abschnitt 5.3)

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Zusammenhang mit ANDEMBRY am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (*injection site reactions*, ISR), einschließlich Erythem an der Injektionsstelle, blaue Flecken an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle und Urtikaria an der Injektionsstelle, Kopf- und Unterleibsschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen, die in der *zulassungsrelevanten Studie VANGUARD* beobachtet wurden, zusammengefasst; in diese Studie wurden 39 Patienten mit HAE aufgenommen, die mindestens eine Dosis ANDEMBRY erhielten.

Die Häufigkeit der in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000).

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von ANDEMBRY wurde an einer Untergruppe von 11 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht. Zwischen Kindern und Erwachsenen wurde kein Unterschied hinsichtlich des allgemeinen Sicherheitsprofils festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche

**Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit ANDEMBRY**

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle*	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Häufig

\* Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Erythem, blaue Flecken, Pruritus und Urtikaria an der Injektionsstelle

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 770, Telefax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zur Identifizierung möglicher Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung des hereditären Angioödems. ATC-Code: B06AC07

Wirkmechanismus

Garadacimab ist ein vollständig humaner, rekombinanter, monoklonaler IgG4-/Lambda-Antikörper. Er bindet an die katalytische Domäne des aktivierten Faktors XII (FXIIa und  $\beta$ FXIIa) und hemmt dessen katalytische Aktivität. Durch die Hemmung von FXIIa, dem ersten im Kontaktsystem aktivierten Faktor, werden die Aktivierung von Präkallikrein zu Kallikrein und die Bildung von Bradykinin blockiert. Dies beugt HAE-Attacken vor, die mit Entzündungen und Schwellungen einhergehen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach subkutaner Verabreichung von ANDEMBRY einmal monatlich bei Patienten mit HAE wurde eine konzentrationsabhängige Hemmung der FXIIa-vermittelten Kallikrein-Aktivität gezeigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

**Zulassungsrelevante Studie VANGUARD**

Die Wirksamkeit von ANDEMBRY bei der routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Anfällen des hereditären Angioödems bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HAE Typ I oder II wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie der Phase III untersucht.

In die Studie wurden 64 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren aufgenommen, darunter 58 erwachsene und 6 pädiatrische Patienten, bei denen während des Einleitungszeitraums von bis zu 2 Monaten mindestens 2 Attacken aufgetreten sind. Die Patienten wurden nach Randomisierung im Verhältnis 3:2 zwei parallelen Behandlungsarmen (Garadacimab

200 mg monatlich nach einer anfänglichen 400-mg-Aufsättigungsdosis oder Placebo mit dem gleichen Volumen) zugeteilt. Der Behandlungszeitraum war 6 Monate. Die Patienten mussten vor Aufnahme in die Studie andere prophylaktische HAE-Behandlungen abbrechen. Alle Patienten durften während der Studie Bedarfsmedikamente zur Behandlung von HAE-Attacken anwenden.

Insgesamt hatten 87,5 % der Patienten HAE Typ I. HAE in der Familienanamnese wurde bei 89,1 % der Patienten und Ödem-Attacken des Larynx wurden bei 59,4 % der Patienten berichtet; 32,8 % der Patienten hatten zuvor prophylaktische HAE-Behandlungen erhalten. Während des Einleitungszeitraums der Studie wurden bei insgesamt 59,4 % der Patienten Attackenraten von ≥ 3 Attacken/Monat beobachtet. Die mittlere Anzahl der Attacken zu Studienbeginn betrug 3,07 in der ANDEMBRY-Gruppe, verglichen mit 2,52 in der Placebo-Gruppe.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die zeitnormalisierte Anzahl der HAE-Attacken von Tag 1 bis zum Ende des 6-monatigen Behandlungszeitraums. Die wichtigen sekundären Endpunkte waren: prozentuale Reduktion der mittleren zeitnormalisierten Anzahl der HAE-Attacken; Anzahl der Patienten, die von Tag 1 bis zum Ende der ersten 3 Monate frei von Attacken waren; prozentualer Anteil der Patienten mit gutem oder hervorragendem Ansprechen gemäß SGART (Gesamteinschätzung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten) von Tag 1 bis zum Ende des 6-monatigen Behandlungszeitraums.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Weitere nicht hierarchisch getestete sekundäre Endpunkte von Tag 1 bis 182 waren die mittlere (mediane) zeitnormalisierte Anzahl der HAE-Attacken, die eine Bedarfstherapie erforderten. Diese lag bei Patienten, die mit ANDEMBRY behandelt wurden, bei 0,23 (0,0) im Vergleich zu 1,86 (1,35) in der Placebo-Gruppe. Ebenso wurde die mittlere (mediane) zeitnormalisierte Anzahl der mittelschweren bis schweren HAE-Attacken erfasst, die bei ANDEMBRY-Patienten 0,13 (0,0) betrug, verglichen mit 1,35 (0,83) in der Placebo-Gruppe.

Der explorative Endpunkt des Gesamtscores und der Domänen-Scores (Funktionsfähigkeit, Ermüdung (Fatigue)/Stimmungslage, Furcht/Schamgefühl und Ernährung) im Fragebogen zur Lebensqualität bei Angioödem (*Angioedema Quality of Life Questionnaire [AE-QoL]*) zeigte bei den mit ANDEMBRY behandelten Patienten im Vergleich zu Pla-

cebo an Tag 182 (Tabelle 3) eine Verbesserung. Eine Reduktion im AE-QoL um sechs Punkte wurde als die minimale klinisch bedeutsame Differenz (*minimal clinically important difference*, MCID) definiert. Veränderungen gegenüber dem Studienbeginn, die die MCID überstiegen, wurden bei 88 % der mit ANDEMBRY behandelten Patienten beobachtet.

Siehe Tabelle 3

Das Wirksamkeitsprofil bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren (n = 6) stimmt mit dem der Gesamtpopulation überein.

**Offene Erweiterungsstudie VANGUARD**  
Patienten, die VANGUARD abschlossen (n = 57), sowie Patienten aus einer Phase-II-Studie (n = 35) traten in die offene Erweiterungsstudie VANGUARD über, in die außerdem 69 neue Patienten aufgenommen wurden. Von Beginn der Behandlung bis zu einem Zeitraum von 16,7 Monaten (mediane Expositionsdauer 9,49 Monate) blieben 96/161 (59,6 %) der Patienten frei von Attacken. Das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren (n = 10) stimmte mit dem der Gesamtpopulation überein.

**Population mit HAE mit normalem C1-INH**  
Die Population mit HAE mit normalem C1-INH umfasst Patienten mit bekannten oder unbekanntem Mutationen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Garadacimab wurden bei 6 Patienten mit bekannten Mutationen untersucht: HAE-FXII (n = 3) oder HAE-PLG (Plasminogen) (n = 3) in der Phase-2-Studie 2001.

Unter den drei aufgenommenen Patienten mit genetisch bestätigter HAE-FXII war ein Patient, der die Studie während des zweiten Monats des Behandlungszeitraums aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrach, nachdem eine Reduktion der Gesamt-Attackenrate von 4,35 auf 3,51 Attacken pro Monat und eine Reduktion der schweren Attacken von 1,09 auf 0,58 Attacken pro Monat festgestellt worden war. Die zwei übrigen Patienten schlossen den anfänglichen 12-wöchigen Behandlungszeitraum ab; dabei wurde bei einem Patienten eine Reduktion der Attackenrate von 3,24 auf 0,36 Attacken pro Monat festgestellt, während der andere Patient frei von Attacken wurde nach einer anfänglichen Attackenrate von 3,20 Attacken pro Monat. Beide Patienten setzten Garadacimab für die Dauer des zweiten Behandlungszeitraums von 20 bzw. 17 Monaten fort. Danach wurden beide Patienten in die Phase-3-Verlängerungsstudie aufgenommen und erhielten Garadacimab für weitere 18 Monate, dabei blieben sie frei von Attacken.

Außerdem schlossen die 3 Patienten mit HAE-PLG den anfänglichen 12-wöchigen Behandlungszeitraum ab und setzten die Studie nicht mit dem Erweiterungs-Behandlungszeitraum fort. Ein Patient berichtete eine Reduktion seiner monatlichen Gesamt-Attackenrate auf 1,75 und eine Reduktion seiner Rate schwerer Attacken auf 0,35 während des Behandlungszeitraums, verglichen mit 3,20 bzw. 1,60 während des Einleitungszeitraums. Die übrigen zwei Patienten berichteten einen Anstieg ihrer mo-

**Tabelle 2: Ergebnisse des primären und der wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Analyseset)**

	ANDEMBRY 200 mg (n = 39)	Placebo (n = 25)
<b>Anzahl auswertbarer Patienten, n</b>	39	24 <sup>a</sup>
<b>Primärer Endpunkt</b>		
<b>Gesamtzahl der HAE-Attacken von Tag 1 bis 182</b>	63	264
<b>Zeitnormalisierte Anzahl der HAE-Attacken von Tag 1 bis Tag 182</b>		
Mittelwert (95 %-KI)	0,27 (0,05; 0,49)	2,01 (1,44; 2,57)
p-Wert*	< 0,001	
Adjustierter KQ-Mittelwert <sup>b</sup> (95 %-KI)	0,22 (0,11; 0,47)	2,07 (1,49; 2,87)
<b>Sekundäre Endpunkte</b>		
<b>Prozentuale Reduktion der zeitnormalisierten Anzahl der HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (95 %-KI)	86,51 (57,84; 95,68)	
p-Wert*	< 0,001	
<b>Prozentualer Anteil (Anzahl) der Teilnehmer, die von Tag 1 bis Ende von Monat 3 frei von Attacken waren</b>		
Mittelwert (95 %-KI)	71,79 (28)	8,33 (2)
p-Wert*	< 0,001	
<b>Prozentualer Anteil (Anzahl) der Teilnehmer mit gutem oder hervorragendem Ansprechen gemäß SGART an Tag 182</b>		
Mittelwert (95 %-KI)	82 (31)	33 (8)
p-Wert*	< 0,001	

HAE: hereditäres Angioödem; ITT: *Intention-to-treat*; n: Anzahl Patienten im ITT-Analyseset; KQ: kleinste Quadrate; KI: Konfidenzintervall; SGART: Gesamteinschätzung des Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten (*Subject's Global Assessment of Response to Therapy*)

- <sup>a</sup> Ein Patient hatte einen Behandlungszeitraum von weniger als 30 Tagen und wurde daher nicht in die Analyse einbezogen
- <sup>b</sup> Nach Adjustierung um die Attackenrate zu Studienbeginn
- <sup>c</sup> Die mediane prozentuale Reduktion für diesen Endpunkt betrug 100
- \* Mittels eines hierarchischen Testverfahrens erfolgt eine Kontrolle des allgemeinen Signifikanzniveaus von 5 % (2-seitig)

**Tabelle 3: Veränderung des Gesamtscores und der Domänen-Scores im AE-QoL von Studienbeginn bis Tag 182 (ITT-Analyseset)<sup>a</sup>**

Veränderung des Gesamtscores und der Domänen-Scores im AE-QoL von Studienbeginn bis Tag 182 <sup>b</sup> , Mittelwert (standard deviation, SD)	ANDEMBRY 200 mg (n = 39)	Placebo (n = 25)
In die Analyse einbezogene Patienten, n	33	20
Gesamtscore	-26,5 (17,9)	-2,2 (19,1)
Funktionsfähigkeit	-35,8 (23,2)	1,9 (29,6)
Ermüdung(Fatigue)/Stimmungslage	-21,1 (22,9)	-5,8 (27,1)
Furcht/Schamgefühl	-28,0 (24,1)	-2,5 (18,6)
Ernährung	-16,7 (23,3)	-0,6 (16,5)

ITT: *Intention-to-treat*; n: Anzahl Patienten im ITT-Analyseset; SD: Standardabweichung (*standard deviation*).

- <sup>a</sup> Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Angioödem wird nur von Patienten ab einem Alter von 18 Jahren beantwortet.
- <sup>b</sup> Ein niedrigerer AE-QoL-Score steht für eine größere Verbesserung.

natlichen Gesamt-Attackenrate auf 6,8 bzw. 3,17 während des Behandlungszeitraums, verglichen mit 2,28 bzw. 1,45 während des Einleitungszeitraums. Keine der gemeldeten Attacken wurde als schwer eingestuft.

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Garadacimab bei Patienten mit normalem C1-INH vergleichbar mit dem bei Patienten

mit HAE-C1-INH beobachteten Sicherheitsprofil.

**Immunogenität**

Bei 2,9 % (5/172) der mit ANDEMBRY behandelten Patienten wurde die Entwicklung niedriger Titer behandlungsbedingter Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) beobachtet. Aufgrund des niedrigen

ADA-Titers, der bei diesen Probanden registriert wurde, konnten keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden. Allerdings konnte die klinische Relevanz von ADA nicht vollständig nachgewiesen werden, da die verfügbaren Daten zeigen, dass das Vorhandensein von ADA keinen offensichtlichen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit hatte.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ANDEMBRY eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Prophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakodynamische Eigenschaften**

In der *zulassungsrelevanten Studie VAN-GUARD* wiesen Patienten, die einmal monatlich mit 200 mg Garadacimab subkutan behandelt wurden, eine mittlere (SD) Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über das Dosierungsintervall im *Steady-State* ( $C_{min,ss}$ ) von 10 300 (3 380) µg h/ml, eine maximale Konzentration im *Steady-State* ( $C_{max,ss}$ ) von 21,2 (6,58) µg/ml und eine minimale Konzentration im *Steady-State* ( $C_{min,ss}$ ) von 9,30 (3,73) µg/ml auf. Die *Steady-State*-Exposition gegenüber Garadacimab wurde nach der anfänglichen subkutanen Verabreichung der Aufsättigungsdosis von 400 mg (2 Dosen zu je 200 mg) erreicht.

Resorption

Nach subkutaner Verabreichung beträgt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration etwa 6 Tage. Die Stelle der subkutanen Injektion (Oberschenkel, Arm oder Abdomen) hatte keine Auswirkungen auf die Resorption von Garadacimab. Die Resorptionsrate von Garadacimab lag bei 0,00824/h. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Garadacimab bei HAE-Patienten betrug basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse 39,5 %.

Verteilung

Das mittlere (SD) apparente Verteilungsvolumen von Garadacimab bei Patienten mit HAE betrug 7,42 Liter (4,20). Garadacimab ist ein monoklonaler Antikörper, und es wird nicht davon ausgegangen, dass Garadacimab an Plasmaproteine bindet.

Biotransformation

Ähnlich wie bei anderen monoklonalen Antikörpern wird davon ausgegangen, dass Garadacimab mittels enzymatischer Proteolyse in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird. Daher wurden keine spezifischen Studien zum Metabolismus mit Garadacimab durchgeführt.

Elimination

Garadacimab hatte eine mittlere (SD) apparente Clearance von 0,0217 l/h (0,00793) und eine terminale Eliminationshalbwertszeit von etwa 19 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Garadacimab in besonderen Patienten-

gruppen wie Geschlecht, Alter oder schwangere Frauen durchgeführt.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse war nach Anpassung des Körpergewichts (43,3 kg bis 153 kg) kein Einfluss von Geschlecht, Alter (12 bis 73 Jahre), ethnischer Herkunft oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Clearance oder das Verteilungsvolumen von Garadacimab zu erkennen.

Obwohl das Körpergewicht als wichtige Kovariate zur Beschreibung der Variabilität von Clearance und Verteilungsvolumen identifiziert wurde, war der Unterschied nicht klinisch relevant, und es werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Gezielte Studien an Personen mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden nicht durchgeführt.

Da monoklonale IgG-Antikörper überwiegend über intrazellulären Katabolismus eliminiert werden, wird nicht davon ausgegangen, dass eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung einen Einfluss auf die Clearance von Garadacimab hat. Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse hatte eine Leberfunktionsstörung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Garadacimab.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte eine Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate:  $\geq 90$  ml/min [normal, N = 149], 60 bis  $< 90$  ml/min [leicht, n = 22] und 30 bis  $< 60$  ml/min [mäßig, n = 1]) keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Garadacimab.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

Bei geschlechtsreifen Kaninchen, die Garadacimab intravenös alle drei Tage erhielten – was einer etwa 83-fachen Exposition bei Weibchen und einer 103-fachen Exposition bei Männchen im Vergleich zur für den Menschen empfohlenen Dosis von 200 mg monatlich subkutan entspricht – wurden keine negativen Auswirkungen auf Paarungsverhalten, Fruchtbarkeit, Fertilitätsindizes, Reproduktionsparameter der Muttertiere, Überleben der Embryonen oder Spermienqualität festgestellt. Somit war die männliche und weibliche Fertilität nicht beeinträchtigt.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trüchtige Kaninchen Garadacimab subkutan von der Implantation bis zum Absetzen einmal alle fünf Tage. Bei den Muttertieren und den Nachkommen bis zu einem Alter von sechs Monaten, die Garadacimab subkutan in Konzentrationen erhielten, die zu etwa dem 53-Fachen der klinischen Exposition (basierend auf der AUC) bei der für den Menschen empfohlenen Dosis von 200 mg monatlich subkutan entsprachen, wurde keine durch Garadacimab bedingte Toxizität festgestellt.

Garadacimab war bei Kaninchen plazentagängig. Bei subkutaner Verabreichung von Garadacimab in Konzentrationen, die etwa dem 53-Fachen der klinischen Exposition (basierend auf der AUC) bei der für den Menschen empfohlenen Dosis von 200 mg monatlich subkutan entsprachen, betragen an Trächtigkeitstag 29 die fötalen Plasmakonzentrationen 40,8 % der Konzentrationen beim Muttertier.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Histidin
- Arginin-Monohydrochlorid
- Prolin
- Polysorbat 80 (E 433)
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

ANDEMBRY kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 2 Monaten bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden, nicht jedoch über das Verfalldatum hinaus.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ANDEMBRY nach der Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht wieder in den Kühlschrank stellen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1,2 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Glas (Glas Typ I) mit Brombutylstopfen und eingeklebter spezieller dünnwandiger (*special thin-walled*, STW) 27G-x-1/2-5B-Nadel, die mit einer verlängerten Fingerauflage und einer Nadelschutzvorrichtung ausgestattet ist.

ANDEMBRY ist als Einzelpackung mit einer zusammengesetzten Fertigspritze sowie in Bündelpackungen mit drei zusammengesetzten Fertigspritzen (3 Packungen mit je 1 Fertigspritze) erhältlich.

ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

1,2 ml Lösung in einer Fertigspritze aus Glas (Glas Typ I) mit Brombutylstopfen und eingeklebter spezieller dünnwandiger (*special thin-walled*, STW) 27G-x-1/2-5B-Nadel. Jede Fertigspritze ist mit einem Pen kombiniert.

ANDEMBRY ist als Einzelpackung mit einem Fertigpen sowie als Bündelpackung mit drei Fertigpens (3 Packungen mit je 1 Fertigpen) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Vor der Verwendung sollte das Aussehen von ANDEMBRY visuell überprüft werden, indem das Produkt vorsichtig gedreht wird. Die Lösung sollte leicht trübe bis klar und bräunlich-gelb bis gelb sein. Lösungen, die verfärbt sind oder Partikel enthalten, sollten nicht verwendet werden.

Nicht schütteln.

Schritte zur Verabreichung***ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze***

Warten Sie nach der Entnahme der Fertigspritze mit Nadelschutzvorrichtung aus dem Kühlschrank vor der Injektion 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann. Injizieren Sie ANDEMBRY subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm. Eine Rotation der Injektionsstelle wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Jede Fertigspritze mit Nadelschutzvorrichtung ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen. Entsorgen Sie die Fertigspritze mit Nadelschutzvorrichtung nach der Injektion in einem Behälter für scharfe und spitze Gegenstände oder in einem verschlossenen durchstichsicheren Behälter.

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

***ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen***

Warten Sie nach der Entnahme des Fertigpens aus dem Kühlschrank vor der Injektion 30 Minuten, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann. Injizieren Sie ANDEMBRY subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm. Eine Rotation der Injektionsstelle wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Injektion mit dem Fertigpen kann bis zu 15 Sekunden dauern.

Warten Sie, bis das erste Klickgeräusch zu hören ist (dies signalisiert den Beginn der Injektion, und der gelbe Kolben beginnt, sich durch das Fenster zu bewegen). Halten Sie den Pen gegen die Haut gedrückt und beobachten Sie, wie sich der Kolben nach unten bewegt und allmählich das Fenster ausfüllt. Es ist ein zweites Klickgeräusch zu hören, und das Sichtfenster ist vollständig gelb ausgefüllt. Warten Sie weitere 5 Sekunden, um sicherzugehen, dass die vollständige Dosis verabreicht wurde.

Jeder Fertigpen ist nur zum Einmalgebrauch vorgesehen. Entsorgen Sie den Fertigpen nach der Injektion in einem Behälter für scharfe und spitze Gegenstände oder in einem verschlossenen durchstichsicheren Behälter.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Straße 76  
D-35041 Marburg  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/24/1885/001  
EU/1/24/1885/002  
EU/1/24/1885/003  
EU/1/24/1885/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 02/2025

**10. STAND DER INFORMATION**

**02/2025**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

