

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAKHZYRO 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
TAKHZYRO 300 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TAKHZYRO 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna jednotka (předplněná injekční stříkačka) obsahuje 150 mg lanadelumabu* v 1 ml roztoku.

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok (předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička)

Jedna jednotka (předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička) obsahuje 300 mg lanadelumabu* ve 2 ml roztoku.

*Lanadelumab je produkován v buňkách vaječníků křečička čínského (CHO) rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je bezbarvý až světle žlutý a jeví se čirý nebo slabě opalescentní.

Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TAKHZYRO je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 2 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek má být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hereditárním angioedémem (HAE).

Dávkování

Dospělí a dospívající ve věku od 12 do 18 let

Doporučená počáteční dávka je 300 mg lanadelumabu každé 2 týdny. U pacientů, kteří jsou při léčbě stabilně bez atak, lze zvažovat snížení dávky na 300 mg každé 4 týdny, zejména u pacientů s nízkou tělesnou hmotností.

U pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg lze také zvážit počáteční dávku 150 mg lanadelumabu každé 2 týdny. U pacientů, kteří jsou při léčbě stabilně bez atak, lze zvážit snížení dávky na 150 mg každé 4 týdny.

Děti ve věku od 2 do 12 let

Doporučená dávka lanadelumabu u dětí ve věku od 2 do 12 let je založena na tělesné hmotnosti (viz tabulka níže).

Pacienti s tělesnou hmotností od 20 do 40 kg, kteří jsou stabilně bez atak, mohou po dosažení věku 12 let pokračovat se stejným dávkováním.

Tabulka 1. Doporučená dávka u dětí ve věku od 2 do 12 let

Tělesná hmotnost (kg)	Doporučená počáteční dávka	Úprava dávky
Od 10 do < 20 kg	150 mg lanadelumabu každé 4 týdny	U pacientů s nedostatečnou kontrolou atak lze zvážit zvýšení dávky na 150 mg lanadelumabu každé 3 týdny
Od 20 do < 40 kg	150 mg lanadelumabu každé 2 týdny	U pacientů, kteří jsou při léčbě trvale bez atak, lze zvážit snížení dávky na 150 mg lanadelumabu každé 4 týdny
40 kg a více	300 mg lanadelumabu každé 2 týdny	U pacientů, kteří jsou při léčbě trvale bez atak, lze zvážit snížení dávky na 300 mg lanadelumabu každé 4 týdny

Přípravek TAKHZYRO není určen k léčbě akutních atak HAE (viz bod 4.4).

Vynechané dávky

Pacient nebo pečovatelský pracovník má být poučen, aby v případě vynechání dávky přípravku TAKHZYRO aplikoval dávku co nejdříve. Může být nezbytné upravit další rozvrh dávkování podle stanovené frekvence dávkování, aby byl zajištěn interval:

- alespoň 10 dnů mezi dávkami u pacientů s dávkovacím režimem každé 2 týdny,
- alespoň 17 dnů mezi dávkami u pacientů s dávkovacím režimem každé 3 týdny,
- alespoň 24 dnů mezi dávkami u pacientů s dávkovacím režimem každé 4 týdny.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Neočekává se, že by expozice lanadelumabu byla ovlivněna věkem. U pacientů starších 65 let není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce jater. Neočekává se, že by expozice lanadelumabu byla ovlivněna poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Neočekává se, že by expozice lanadelumabu nebo bezpečnostní profil byly ovlivněny poruchou funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku TAKHZYRO u dětí mladších 2 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek TAKHZYRO je určen pouze k subkutánnímu (s.c.) podání.

Jedna jednotka (předplněná injekční stříkačka nebo injekční lahvička) přípravku TAKHZYRO je určena pouze k jednorázovému použití (viz bod 6.6).

Injekci je nutno aplikovat pouze na doporučená místa injekce: břicho, stehna a horní zevní části paže (viz bod 5.2). Doporučuje se místa injekce střídát.

Dospělí a dospívající (ve věku od 12 do 18 let). Přípravek TAKHZYRO si může aplikovat pacient sám nebo může být aplikován pečovatelem, a to pouze po proškolení zdravotnickým pracovníkem ohledně techniky subkutánní injekce.

Dětem (ve věku od 2 do 12 let) může přípravek TAKHZYRO aplikovat pouze pečovatel, a to pouze po proškolení zdravotnickým pracovníkem ohledně techniky subkutánní injekce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce

Byly pozorovány hypersenzitivní reakce. V případě závažné hypersenzitivní reakce je nutno ihned zastavit aplikaci přípravku TAKHZYRO a zahájit vhodnou léčbu.

Obecné

Přípravek TAKHZYRO není určen k léčbě akutních atak HAE. V případě průlomové ataky HAE je nutno zahájit individuálně přizpůsobenou léčbu pomocí schválené záchranné medikace.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o používání lanadelumabu u pacientů s HAE s normální aktivitou C1-INH.

Interference s testem koagulace

Lanadelumab může zvyšovat aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) vzhledem k interakci lanadelumabu s analýzou aPTT. Reakční činidla používaná v laboratorním testu aPTT iniciují vlastní koagulaci prostřednictvím aktivace plazmatického kalikreinu v kontaktním systému. Inhibice plazmatického kalikreinu lanadelumabem může zvýšit aPTT v této analýze. Žádné zvýšení aPTT u pacientů léčených přípravkem TAKHZYRO nebylo spojeno s nežádoucími příhodami abnormálního krvácení. Mezi léčebnými skupinami nebyly žádné rozdíly v mezinárodním normalizovaném poměru (INR).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné předplněné injekční stříkačce nebo injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specializované studie lékových interakcí. Na základě vlastností lanadelumabu se nepředpokládají žádné farmakokinetické interakce se současně podávanými léčivými přípravky.

Současné užívání inhibitoru C1 esterázy v záchranné medikaci dle očekávání vede k aditivnímu účinku na odpověď lanadelumab-cHMWK na základě mechanismu účinku (MOA) lanadelumabu a inhibitoru C1 esterázy (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lanadelumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční nebo vývojové toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání lanadelumabu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lanadelumab vylučuje do lidského mateřského mléka. O lidských IgG protilátkách je známo, že se vylučují do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu a brzy poté klesají na nízké koncentrace, takže během tohoto krátkého období nelze vyloučit riziko pro kojene dítě. Poté lze lanadelumab používat i při kojení, pokud je to klinicky indikováno.

Fertilita

Účinek lanadelumabu na fertilitu nebyl u lidí hodnocen. Lanadelumab neměl žádný účinek na plodnost samců ani samic makaků jávských (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek TAKHZYRO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji (52,4 %) pozorovaný nežádoucí účinek spojený s přípravkem TAKHZYRO byla reakce v místě vpichu injekce (ISR) včetně bolesti v místě vpichu injekce, erytému v místě vpichu injekce a podlitiny v místě vpichu injekce. Z těchto ISR bylo 97 % mírné intenzity, 90 % se vyřešilo během 1 dne po nástupu s mediánem trvání 6 minut.

Byla pozorována hypersenzitivní reakce (mírný a středně těžký pruritus, diskomfort a brnění jazyka) (1,2 %), viz bod 4.4.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 2 shrnuje nežádoucí účinky pozorované ve studii HELP, která zahrnovala 84 subjektů s HAE, kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku TAKHZYRO.

Četnost nežádoucích účinků uvedených v tabulce 2 je definována podle následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s lanadelumabem

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita*	Časté
Poruchy nervového systému	Závratě	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Makulopapulózní vyrážka	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu injekce**	Velmi časté
Vyšetření	Zvýšená alaninaminotransferáza	Časté
	Zvýšená aspartátaminotransferáza	Časté

*Hypersenzitivita zahrnuje: pruritus, diskomfort a brnění jazyka.

**Reakce v místě vpichu injekce zahrnují: bolest, erytém, podlitinu, diskomfort, hematom, krvácení, pruritus, otok, indurace, parestezii, reakci, teplo, edém a vyrážku.

Údaje o bezpečnosti dostupné z prodloužené studie HELP jsou v souladu s údaji o bezpečnosti ze studie HELP (viz Tabulka 2).

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku TAKHZYRO 300 mg/2 ml byla hodnocena v podskupině 23 subjektů ve věku od 12 do 18 let ve studii HELP a v prodloužené studii HELP. Ve studii SPRING byla také hodnocena bezpečnost přípravku TAKHZYRO 150 mg/1 ml u 21 subjektů ve věku od 2 do 12 let (viz bod 5.1). Ve studii nedostával lanadelumab žádný subjekt mladší než 3,5 roku. Nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky. Bezpečnost a snášenlivost byly u pediatrických subjektů shodné s celkovými výsledky studie u všech subjektů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Nejsou k dispozici žádné informace k identifikování možných známek a příznaků předávkování. Pokud by se vyskytly nějaké příznaky, doporučuje se symptomatická léčba. Není k dispozici žádná protilátka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné hematologické látky, léčiva používaná u hereditárního angioedému, ATC kód: B06AC05.

Mechanismus účinku

Lanadelumab je plně lidská monoklonální protilátka (IgG1 / lehký řetězec typu κ). Lanadelumab inhibuje proteolytickou aktivitu aktivního plazmatického kalikreinu. Zvýšená aktivita plazmatického kalikreinu vede u pacientů s HAE k atakám angioedému prostřednictvím proteolýzy kininogenu s vysokou molekulovou hmotností (HMWK) a vytváření štěpeného HMWK (cHMWK) a bradykininu. Lanadelumab poskytuje trvalou kontrolu aktivity plazmatického kalikreinu a tím omezuje tvorbu bradykininu u pacientů s HAE.

Farmakodynamické účinky

U dospělých a dospívajících ve věku od 12 do 18 let byla inhibice plazmatického kalikreinu závislá na koncentraci, měřená jako snížení hladin cHMWK, prokázána po subkutánním podávání přípravku TAKHZYRO 150 mg každé 4 týdny, 300 mg každé 4 týdny nebo 300 mg každé 2 týdny u subjektů s HAE.

PK-PD vztah mezi přípravkem TAKHZYRO a cHMWK je popsán farmakologickým modelem nepřímé expoziční odezvy. Rychlost tvorby cHMWK byla maximálně snížena o 53,7 %, s IC₅₀ ve výši 5 705 ng/ml.

U dětí ve věku od 2 do 6 let (150 mg každé 4 týdny) a od 6 do 12 let (150 mg každé 2 týdny) byla zjištěná průměrná procentuální změna hladin cHMWK oproti výchozímu stavu podobná jako u dospělých a dospívajících (ve věku od 12 do 18 let) pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie HELP

Studie HELP byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami u 125 (115 dospělých a 10 dospívajících) subjektů se symptomatickým HAE typu I nebo II. Subjekty byly randomizovány do 1 ze 4 paralelních léčebných ramen, stratifikovaných podle četnosti atak ve výchozím stavu v poměru 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg každé 4 týdny, lanadelumab 300 mg každé 4 týdny nebo lanadelumab 300 mg každé 2 týdny subkutánní injekcí) na léčebné období 26 týdnů.

Medián (rozmezí) věku populace ve studii byl 42 let (12 až 73 let), přičemž subjektů ženského pohlaví bylo 88 (70 %). U 65 % (81/125) subjektů byla hlášena anamnéza atak laryngeálního angioedému a 56 % (70/125) dříve absolvovalo dlouhodobou profylaxi (LTP). Během počátečního období studie byla průměrná míra atak 3,7 atak/měsíc, přičemž 52 % (65/125) subjektů mělo ≥ 3 ataky/měsíc.

Všechna léčebná ramena užívající přípravek TAKHZYRO vykazovala statisticky významné snížení průměrné míry četnosti atak HAE ve srovnání s placebem ve všech primárních a sekundárních cílových parametrech v populaci se záměrem léčit (ITT; *intent-to-treat*) (tabulka 3).

Tabulka 3. Výsledky primárních a sekundárních ukazatelů účinnosti – populace ITT

Statistika cílových parametrů ^a	Placebo (n = 41)	Lanadelumab		
		150 mg každé 4 týdny (n = 28)	300 mg každé 4 týdny (n = 29)	300 mg každé 2 týdny (n = 27)
Primární cílový parametr – počet atak HAE ode dne 0 do 182				
LS průměr (95% CI) četnosti atak za měsíc ^b	1,97 (1,64; 2,36)	0,48 (0,31; 0,73)	0,53 (0,36; 0,77)	0,26 (0,14; 0,46)

Statistika cílových parametrů ^a	Placebo (n = 41)	Lanadelumab		
		150 mg každé 4 týdny (n = 28)	300 mg každé 4 týdny (n = 29)	300 mg každé 2 týdny (n = 27)
% snížení vzhledem k placebu (95% CI) ^c		76 (61; 85)	73 (59; 82)	87 (76; 93)
Upravené p-hodnoty ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Sekundární cílový parametr – počet atak HAE vyžadujících akutní léčbu ode dne 0 do 182				
LS průměr (95% CI) četnosti atak za měsíc ^b	1,64 (1,34; 2,00)	0,31 (0,18; 0,53)	0,42 (0,28; 0,65)	0,21 (0,11; 0,40)
% snížení vzhledem k placebu (95% CI) ^c		81 (66; 89)	74 (59; 84)	87 (75; 93)
Upravené p-hodnoty ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Sekundární cílový parametr – počet mírných nebo závažných atak HAE ode dne 0 do 182				
LS průměr (95% CI) četnosti atak za měsíc ^b	1,22 (0,97; 1,52)	0,36 (0,22; 0,58)	0,32 (0,20; 0,53)	0,20 (0,11; 0,39)
% snížení vzhledem k placebu (95% CI) ^c		70 (50; 83)	73 (54; 84)	83 (67; 92)
Upravené p-hodnoty ^d		<0,001	<0,001	<0,001

Poznámka: CI = interval spolehlivosti; LS = nejmenší čtverce.

^a Výsledky jsou z Poissonova regresního modelu, který bere v úvahu nadměrný rozptyl s fixními účinky pro léčebnou skupinu (kategorické) a normalizovanou četnost atak ve výchozím stavu (průběžné), a logaritmus času ve dnech, po který byl každý subjekt pozorován během léčebného období, jako proměnnou nástupu v modelu.

^b Četnost atak HAE během léčebného období na základě modelu (ataky/4 týdny).

^c % snížení vzhledem k placebu odpovídá $100 \% * (1 - \text{míra četnosti})$. Míra četnosti je četnost atak HAE během léčebného období na základě modelu.

^d Upravené p-hodnoty pro více testů.

Průměrné snížení četnosti atak HAE bylo konzistentně vyšší v léčebných ramenech užívajících přípravek TAKHZYRO oproti placebu bez ohledu na anamnézu LTP, laryngeálních atak nebo četnost atak během počátečního období. Procento subjektů, které byly bez atak, je uvedeno v tabulce 4.

Tabulka 4. Procento subjektů, které byly během období léčby bez atak

Kritéria	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg každé 4 týdny	300 mg každé 4 týdny	300 mg každé 2 týdny
Léčebné období (den 0 až den 182, 26 týdnů)				
n	41	28	29	27
Bez atak	2 %	39 %	31 %	44 %

Procento pacientů, kteří byli bez atak po dobu uplynulých 16 týdnů (den 70 až den 182), bylo 77 % ve skupině 300 mg každé 2 týdny, v porovnání se 3 % pacientů ve skupině užívající placebo.

100 % subjektů užívajících 300 mg každé 2 týdny nebo každé 4 týdny a 89 % užívajících 150 mg každé 4 týdny dosáhlo nejméně 50% snížení míry atak HAE oproti počátečnímu období.

Kvalita života související se zdravím

Ve všech skupinách léčených přípravkem TAKHZYRO bylo pozorováno zlepšení celkového skóre a doménového skóre (fungování, únava/nálada, strach/stud a výživa) v dotazníku kvality života s angioedémem (AE-QoL) v porovnání se skupinou užívající placebo; největší zlepšení bylo pozorováno ve skóre fungování, jak ukazuje tabulka 5. Za klinicky významné zlepšení se považuje snížení o 6 bodů. Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení celkového skóre

v dotazníku AE-QoL, bylo 65 % (poměr šancí vs. placebo, [95% CI] = 3,2 [1,1; 9,2]), 63 % (2,9 [1,1; 8,1]) a 81 % (7,2 [2,2; 23,4]) ve skupinách užívajících přípravky TAKHZYRO 150 mg každé 4 týdny, 300 mg každé 4 týdny a 300 mg každé 2 týdny v uvedeném pořadí, oproti 37 % u pacientů ve skupině užívající placebo.

Tabulka 5. Změna skóre^a v dotazníku AE-QoL – placebo vs. TAKHZYRO v týdnu 26 ve studii HELP

LS průměrná změna (SD) v týdnu 26 oproti výchozímu stavu	Placebo	TAKHZYRO celkem
Celkové skóre v dotazníku AE-QoL	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Skóre fungování	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Skóre únavy/nálady	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Skóre strachu/studu	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Skóre výživy	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Poznámka: AE-QoL = Kvalita života s angioedémem; LS = nejmenší čtverce; SD = směrodatná odchylka.

^a Nižší skóre znamená nižší zhoršení (neboli lepší kvalitu života související se zdravím).

Prodloužená studie HELP

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost, farmakokinetika (PK) a dopad na kvalitu života související se zdravím (HRQoL) přípravku TAKHZYRO pro profylaxi k prevenci atak HAE byly hodnoceny v otevřené nekontrolované prodloužené studii HELP.

V této studii dostalo celkem 212 dospělých a dospívajících (≥ 12 let) pacientů se symptomatickým HAE typu I nebo II alespoň jednu dávku lanadelumabu 300 mg každé dva týdny, včetně 109 subjektů, které přešly ze studie HELP. Subjekty, které přešly ze studie HELP, bez ohledu na randomizační skupinu ve studii HELP, dostaly při vstupu do studie jednorázovou dávku 300 mg lanadelumabu a nedostaly další léčbu, dokud nenastala ataka HAE. Po první atace HAE dostali všichni pacienti otevřenou léčbu lanadelumabem 300 mg každé 2 týdny. Studie také zahrnovala 103 nových subjektů nebo subjektů, které nepřešly ze studie HELP (včetně 19 subjektů ze studie fáze 1b) a které měly historickou výchozí četnost atak ≥ 1 ataka za 12 týdnů. Subjekty, které nepřešly ze studie HELP, dostaly při vstupu do studie lanadelumab 300 mg každé 2 týdny. Po aplikaci prvních 2 dávek zdravotnickým pracovníkem na klinice a absolvování příslušného školení si subjekty mohly začít aplikovat dávky samostatně.

Většina subjektů (173/212; 81,6 %), které byly léčeny v této studii, dokončila alespoň 30 měsíců léčby (buď jako subjekty, které přešly ze studie HELP, anebo subjekty, které nepřešly ze studie HELP). Průměrná (SD) doba v prodloužené studii HELP byla 29,6 (8,20) měsíce. Většina subjektů si lanadelumab podávala sama (60,6 % z 8 018 injekcí).

Během prodloužené studie HELP došlo k dlouhodobému snížení četnosti atak ve srovnání s výchozí hodnotou, přičemž podobná reakce na přípravek TAKHZYRO byla pozorována u skupin, které přešly ze studie HELP (92,4 %) i které nepřešly ze studie HELP (82,0 %), a celková míra snížení četnosti byla 87,4 %. Ačkoli rozsah snížení četnosti atak ve studii HELP omezil potenciál pro další snížení v rozšířené studii HELP, průměrné četnosti atak u subjektů, které přešly ze studie HELP, se v době konečné analýzy dále snížily a pohybovaly se od 0,08 do 0,26 atak za měsíc. Kromě toho bylo průměrné (SD) procento dní bez atak 97,7 (6,0) % a průměrná (SD) doba období bez atak byla 415,0 (346,1) dnů. Podíl pacientů s maximální dobou bez atak 6 měsíců a více činil 81,8 %, pro dobu 12 měsíců a více pak tento podíl byl 68,9 %.

Pediatrická populace

Studie SPRING

Bezpečnost a účinnost přípravku TAKHZYRO v profylaxi a prevenci atak HAE u dětí byly hodnoceny v otevřené multicentrické studii fáze 3 SPRING. Dávkovací režimy byly založeny na těchto předem definovaných věkových skupinách: děti ve věku od 2 do 6 let dostávaly 150 mg lanadelumabu každé 4 týdny a děti ve věku od 6 do 12 let dostávaly 150 mg lanadelumabu každé 2 týdny. Léčebné období trvalo celkem 52 týdnů a bylo rovnoměrně rozděleno do léčebného období A a B. Do studie bylo zařazeno 21 pediatrických pacientů, kteří měli četnost atak ve výchozím stavu ≥ 1 ataka za 3 měsíce (12 týdnů) a potvrzenou diagnózu HAE typu I nebo II.

V léčebném období A dostávali pacienti ve věku od 2 do < 6 let ($n = 4$) a od 6 do < 12 let ($n = 17$) 150 mg lanadelumabu každé 4 týdny, resp. 150 mg každé 2 týdny. Nejmladší pacient zařazený do studie byl ve věku 3,5 roku.

V léčebném období B mohla být pacientům, kteří dostávali 150 mg lanadelumabu každé 2 týdny (tj. pacientům ve věku od 6 do 12 let), snížena dávka na 150 mg každé 4 týdny, pokud byli dobře kontrolováni (tzn. byli bez atak) během léčby lanadelumabem po dobu 26 týdnů. Sedm pacientů ve věkové skupině od 6 do 12 let bylo během léčebného období B převedeno na 150 mg každé 4 týdny, a jeden pacient (zařazený do věkové skupiny od 2 do 6 let) dosáhl během léčebného období A věku 6 let a byl během léčebného období B poté, co u něj došlo k opakovaným atakám, převeden na 150 mg každé 2 týdny.

Celková expozice byla ve skupině s dávkovacím režimem „každé 4 týdny“ (věk v rozsahu 3,5–10,4 roku) 5,5 pacientoroků a ve skupině s dávkovacím režimem „každé 2 týdny“ (věk v rozsahu 6–10,9 roku) 14,47 pacientoroků.

Dávkovací režim přípravku TAKHZYRO vedl v léčebném období A v obou věkových skupinách v porovnání s výchozím stavem ke snížení průměrné četnosti atak HAE a ke zvýšenému procentuálnímu podílu pacientů bez atak (tabulka 6). Podobné výsledky byly zjištěny v celém léčebném období trvajícím 52 týdnů.

Tabulka 6. Výsledky ukazatelů účinnosti

Kritéria	TAKHZYRO		
	150 mg každé 4 týdny ^a	150 mg každé 2 týdny ^a	Celkem
Léčebné období A (26 týdnů)			
n	4	17	21
Četnost atak ve výchozím stavu, průměr (SD)	1,9 (1,0)	1,8 (1,6)	1,8 (1,5)
Četnost atak (ataky/měsíc ^b), průměr (SD)	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
Pacienti bez atak n (%)	3 (75,0)	14 (82,4)	17 (81,0)

^a Skutečně podaná léčba během příslušného období studie.

^b Měsíc je definován jako 28 dnů. Vypočteno z léčebného období v trvání 26 týdnů.

Imunogenita

Velmi často byly detekovány protilátky proti lékům (ADA). Nebyl pozorován žádný důkaz vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s HAE byla zkoumána farmakokinetika jedné dávky a více dávek lanadelumabu. Farmakokinetika lanadelumabu prokázala lineární odpověď na expozici dávce při dávkách do 400 mg a reprodukovatelnou expozici po subkutánním podání po dobu až 12 měsíců. Absolutní biologická dostupnost lanadelumabu po subkutánním podání nebyla stanovena. Ve studii HELP vykazovali pacienti léčení dávkou 300 mg každé 2 týdny průměrnou (SD) oblast pod křivkou v intervalu dávkování v ustáleném stavu ($AUC_{tau,ss}$), maximální koncentraci v ustáleném stavu ($C_{max,ss}$) a minimální koncentraci v ustáleném stavu ($C_{min,ss}$) 408 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ (138), 34,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (11,2) a 25,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (9,18) v uvedeném pořadí. Předpokládaný čas k dosažení koncentrace ve stabilním stavu byl přibližně 70 dní.

Absorpce

Po subkutánním podání je čas do dosažení maximální koncentrace přibližně 5 dní. Místo subkutánní injekce (stehno, paže nebo břicho) a samostatná aplikace neměly vliv na absorpci lanadelumabu.

Distribuce

Průměrný (SD) distribuční objem lanadelumabu u pacientů s HAE je 14,5 litrů (4,53). Lanadelumab je terapeutická monoklonální protilátka, u které se neočekává, že se bude vázat na plazmatické proteiny.

Eliminace

Lanadelumab má průměrnou (SD) celkovou tělesnou clearance 0,0297 l/h (0,0124) a terminální eliminační poločas přibližně 14 dnů.

Zvláštní populace

Nebyly provedeny žádné speciální studie k hodnocení farmakokinetiky lanadelumabu u zvláštních populací pacientů, včetně dělení podle pohlaví nebo těhotných žen.

Ve farmakokinetických populačních analýzách bylo zjištěno, že věk, pohlaví ani rasa neměly na farmakokinetiku lanadelumabu významný vliv. Bylo zjištěno, že tělesná hmotnost byla významnou kovariátou popisující variabilitu clearance a distribučního objemu lanadelumabu.

Pediatrická populace

Po subkutánním podání 150 mg každé 4 týdny (věk od 2 do 6 let) a 150 mg každé 2 týdny (věk od 6 do 12 let) byla celková expozice (tj. $C_{avg,ss}$) lanadelumabu podobná jako u dospělých a dospívajících (věk od 12 do 18 let) pacientů, kteří dostávali přípravek TAKHZYRO 300 mg každé 2 týdny (poměr k dospělým byl v rozsahu 0,8 až 1,11).

Porucha funkce ledvin a jater

Vzhledem k tomu, že monoklonální protilátky IgG jsou převážně eliminovány intracelulárním katabolismem, neočekává se, že by poškození ledvin nebo jater ovlivnilo clearance lanadelumabu.

V souladu s tím při farmakokinetické analýze populace neměla porucha funkce ledvin (odhad GFR: 60 až 89 ml/min/1,73 m² [lehká, n = 98] a 30 až 59 ml/min/1,73 m² [středně těžká, n = 9]) žádný vliv na clearance nebo distribuční objem lanadelumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s opakovanou dávkou, které hodnotily jednou týdně aplikovanou subkutánní injekci u potkanů (až do 28 dnů) a makaků jávských (až do 6 měsíců), byl lanadelumab dobře tolerován v dávkách až do 50 mg/kg včetně (nejvyšší testovaná dávka), aniž by byly identifikovány jakékoli

orgány s toxicitou. Expozice u makaků jávských po 6 měsících podávání byly dle AUC přibližně 23krát vyšší, než bylo zaznamenáno u 300 mg každé 2 týdny.

U lanadelumabu se neočekává přímá interakce s DNA nebo jiným chromozomálním materiálem, protože se skládá pouze z přirozeně se vyskytujících aminokyselin a neobsahuje žádné anorganické nebo syntetické linkery nebo jiné neproteinové části. Proto nebylo provedeno hodnocení genotoxicity. U zvířat nebyla hodnocena karcinogenita, protože na základě přesvědčivosti důkazů je lanadelumab považován za látku s nízkým rizikem karcinogenity.

Účinky lanadelumabu na plodnost byly hodnoceny u pohlavně dospělých makaků jávských. V 13týdenní studii nemělo subkutánní podávání lanadelumabu v dávkách 10 nebo 50 mg/kg (nejvyšší testovaná dávka) žádný vliv na plodnost samců ani samic. Ve studii plodnosti byly expozice u pohlavně dospělých makaků jávských na základě C_{max} přibližně 20krát a AUC přibližně 22krát vyšší, než bylo zaznamenáno při 300 mg každé 2 týdny.

Ve studii ePPND u březích makaků jávských, kterým byla jednou týdně podávána dávka 10 nebo 50 mg/kg (nejvyšší testovaná dávka), se v souvislosti s lanadelumabem nevyskytly žádné účinky na březost a porod, embryofetální vývoj, přežití, růst a/nebo postnatální vývoj potomků. Expozice ve studii ePPND byly dle AUC přibližně 32krát vyšší, než bylo zaznamenáno u 300 mg každé 2 týdny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát kyseliny citrónové
Histidin
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

TAKHZYRO 150 mg a 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2 roky

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v injekční lahvičce

2 roky

Přípravek TAKHZYRO musí být podán do 2 hodin od přípravy injekční stříkačky s dávkou. Pokud není aplikována ihned po přípravě, musí být injekční stříkačka uložena v chladničce (2 °C – 8 °C), chráněna před světlem a aplikována do 8 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 2 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob přípravy nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Roztok (předplněnou injekční stříkačku nebo injekční lahvičku) uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Roztok (předplněnou injekční stříkačku nebo injekční lahvičku) lze uchovávat při teplotě do 25 °C po jednorázovou dobu 14 dnů, ale nikoli po datu použitelnosti. Po uchovávání při pokojové teplotě nevracejte přípravek TAKHZYRO do chladničky.

Když vyjmete z chladničky jednu předplněnou injekční stříkačku z vícečetného balení, vraťte zbývající předplněné injekční stříkačky do chladničky až do dalšího použití.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku v injekční lahvičce po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

TAKHZYRO 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce s brombutylovou zátkou, se vsazenou jehlou 27G x 13 mm a pevným krytem jehly. Přípravek TAKHZYRO se dodává jako jednotlivé balení obsahující 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky a jako vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček.

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce s brombutylovou zátkou, se vsazenou jehlou 27G x 13 mm a pevným krytem jehly. Přípravek TAKHZYRO se dodává jako jednotlivé balení obsahující 1 nebo 2 předplněné injekční stříkačky a jako vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček.

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v injekční lahvičce

2 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) s potaženou butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem s fialovým odtrhovacím víčkem. Přípravek TAKHZYRO se dodává jako samostatné balení obsahující jednu injekční lahvičku o objemu 2 ml a jako vícečetné balení obsahující 2 nebo 6 krabiček, každá obsahující 1 injekční lahvičku.

Každé balení obsahuje také následující položky:

- Prázdna injekční stříkačka o objemu 3 ml
- Jehla o velikosti 18G pro přístup do injekční lahvičky
- Injekční jehla o velikosti 27G × 13 mm

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Lanadelumab se dodává v předplněných injekčních stříkačkách nebo injekčních lahvičkách k jednorázovému použití.

Před použitím je nutno vzhled roztoku přípravku TAKHZYRO vizuálně zkontrolovat. Roztok musí být čirý nebo světle žlutý. Nesmí se používat roztoky, které jsou jinak zbarvené nebo obsahují částice.

Vyhněte se silnému promíchávání.

Kroky při aplikaci

TAKHZYRO 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky k jednorázovému použití z chladničky vyčkejte 15 minut před aplikací injekce, aby roztok dosáhl pokojové teploty. Přípravek TAKHZYRO má aplikovat pečovateli subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže (viz bod 4.2).

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky k jednorázovému použití z chladničky vyčkejte 15 minut před aplikací injekce, aby roztok dosáhl pokojové teploty. Přípravek TAKHZYRO aplikujte subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže (viz bod 4.2).

Každá předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití. Po dokončení aplikace injekce předplněnou injekční stříkačku zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Všechny jehly a injekční stříkačky je nutno zlikvidovat do nádoby na ostré předměty.

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v injekční lahvičce

Předepsanou dávku přípravku TAKHZYRO natáhněte z injekční lahvičky do injekční stříkačky pomocí jehly o velikosti 18G za použití aseptické techniky.

Vyměňte jehlu na injekční stříkačce za jehlu o velikosti 27G nebo jinou jehlu vhodnou pro subkutánní injekci. Aplikujte přípravek TAKHZYRO subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže (viz bod 4.2).

Injekční lahvičku s nepoužitým obsahem zlikvidujte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1340/001
EU/1/18/1340/002
EU/1/18/1340/003
EU/1/18/1340/004
EU/1/18/1340/005
EU/1/18/1340/006
EU/1/18/1340/007
EU/1/18/1340/008
EU/1/18/1340/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 11. srpna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.