

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TAKHZYRO 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TAKHZYRO 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna jednostka (ampułko-strzykawka) zawiera 150 mg lanadelumabu\* w 1 ml roztworu.

TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce lub fiolce)

Jedna jednostka (ampułko-strzykawka lub fiolka) zawiera 300 mg lanadelumabu\* w 2 ml roztworu.

\*Lanadelumab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest bezbarwny lub lekko żółty, przezroczysty lub lekko opalizujący.

pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 300 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy TAKHZYRO jest wskazany do stosowania w ramach rutynowej profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*, HAE) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem leczniczym należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w opiece nad pacjentami z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE).

#### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku od 12 do mniej niż 18 lat*

Zalecana dawka początkowa to 300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. Zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie można rozważyć u pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, w szczególności u tych z małą masą ciała.

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg można również rozważyć dawkę początkową 150 mg lanadelumabu co 2 tygodnie. U pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 150 mg lanadelumabu co 4 tygodnie.

### *Dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat*

Zalecana dawka lanadelumabu u dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat zależy od masy ciała (patrz tabela poniżej).

Pacjenci o masie ciała od 20 do mniej niż 40 kg, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów, mogą nadal przyjmować tę samą dawkę po ukończeniu 12. roku życia.

**Tabela 1.: Zalecana dawka u dzieci w wieku od 2 do mniej niż 12 lat**

<b>Masa ciała (kg)</b>	<b>Zalecana dawka początkowa</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
Od 10 kg do mniej niż 20 kg	150 mg lanadelumabu co 4 tygodnie	U pacjentów, u których napady były niewystarczająco kontrolowane, można rozważyć zwiększenie dawki do 150 mg lanadelumabu co 3 tygodnie.
Od 20 kg do mniej niż 40 kg	150 mg lanadelumabu co 2 tygodnie	U pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 150 mg lanadelumabu co 4 tygodnie
40 kg lub więcej	300 mg lanadelumabu co 2 tygodnie	U pacjentów, u których nastąpiło trwałe ustąpienie napadów w trakcie leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg lanadelumabu co 4 tygodnie

Produkt leczniczy TAKHZYRO nie jest przeznaczony do stosowania w leczeniu ostrych napadów HAE (patrz punkt 4.4).

### *Pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego TAKHZYRO należy poinstruować pacjenta i opiekuna, aby zastosować dawkę najszybciej jak to jest możliwe. Późniejszy schemat dawkowania może wymagać dostosowania zgodnie z zamierzoną częstością dawkowania, aby zapewnić:

- co najmniej 10 dni odstępu między dawkami u pacjentów stosujących schemat dawkowania co 2 tygodnie,
- co najmniej 17 dni odstępu między dawkami u pacjentów stosujących schemat dawkowania co 3 tygodnie,
- co najmniej 24 dni odstępu między dawkami u pacjentów stosujących schemat dawkowania co 4 tygodnie.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przewiduje się, aby wiek wpływał na ekspozycję na lanadelumab. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na ekspozycję na lanadelumab. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności nerek wpływały na ekspozycję na lanadelumab lub profil bezpieczeństwa. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TAKHZYRO u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy TAKHZYRO jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego (sc.).

Każda jednostka (ampułka-strzykawka lub fiolka) produktu leczniczego TAKHZYRO jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia (patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie należy ograniczyć do zalecanych miejsc wstrzyknięcia: brzucha, ud i górnych zewnętrznych części ramion (patrz punkt 5.2). Zalecane jest zmienianie miejsc wstrzyknięcia.

W przypadku dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) produkt leczniczy TAKHZYRO może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

W przypadku dzieci (w wieku od 2 do mniej niż 12 lat) produkt leczniczy TAKHZYRO może być podawany wyłącznie przez opiekuna po przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

### Reakcje nadwrażliwości

Obserwowano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego TAKHZYRO i rozpocząć odpowiednie leczenie.

## Ogólne

Produkt leczniczy TAKHZYRO nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów HAE. W przypadku wystąpienia przełomowego napadu HAE należy rozpocząć zindywidualizowane leczenie za pomocą zatwierdzonego leku doraźnego.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lanadelumabu u pacjentów z prawidłową aktywnością C1-INH, u których występują napady HAE.

## Wpływ na wyniki badań krzepnięcia krwi

Lanadelumab może wydłużać czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *activated partial thromboplastin time*, APTT) ze względu na interakcję lanadelumabu z testem APTT. Odczynniki stosowane w teście laboratoryjnym APTT inicjują wewnętrzną koagulację poprzez aktywację kalikreiny osoczowej w układzie kontaktowym. Hamowanie kalikreiny osoczowej przez lanadelumab może wydłużyć APTT w tym teście. Żadna ze zwiększonych wartości APTT u pacjentów leczonych produktem leczniczym TAKHZYRO nie była związana z wystąpieniem działań niepożądanych w postaci nieprawidłowych krwawień. Nie występowały różnice pomiędzy grupami leczenia pod względem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR).

## Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ampułko-strzykawkę lub fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono dedykowanych badań dotyczących interakcji z innymi lekami. Na podstawie charakterystyki lanadelumabu nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych z podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi.

Zgodnie z oczekiwaniami, jednoczesne stosowanie leku doraźnego, inhibitora esterazy C1, powoduje addytywny wpływ na odpowiedź lanadelumab-cHMWK na podstawie mechanizmu działania (ang. *mechanism of action*, MOA) lanadelumabu i inhibitora esterazy C1 (patrz punkt 5.1).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania lanadelumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję lub rozwój potomstwa (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania lanadelumabu w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lanadelumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG są wydzielane do mleka ludzkiego w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a niedługo potem ich stężenie maleje do niskich wartości; w związku z tym nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie. Po tym okresie lanadelumab może być stosowany w okresie karmienia piersią w razie takiej potrzeby klinicznej.

### Płodność

Nie oceniano wpływu lanadelumabu na płodność u ludzi. Lanadelumab nie miał wpływu na płodność samców ani samic małp *Cynomolgus* (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

TAKHZYRO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej (52,4%) obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem leczniczym TAKHZYRO były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Spośród tych reakcji w miejscu wstrzyknięcia 97% miało nasilenie łagodne, 90% ustąpiło w ciągu 1 dnia od wystąpienia, a mediana czasu trwania wynosiła 6 minut.

Zaobserwowano reakcję nadwrażliwości (łagodny i umiarkowany świąd, dyskomfort i mrowienie języka) (1,2%), patrz punkt 4.4.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2. podsumowano działania niepożądane obserwowane w badaniu HELP z udziałem 84 uczestników z HAE, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego TAKHZYRO.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 2. zdefiniowano, stosując następującą konwencję:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 2.: Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania lanadelumabu**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane produktu leczniczego	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość*	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka grudkowo-plamista	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często

\*Nadwrażliwość obejmuje: świąd, dyskomfort i mrowienie języka.

\*\*Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, rumień, zasinienie, dyskomfort, krwiak, krwotok, świąd, obrzęk, stwardnienie, parestezję, reakcję, uczucie ciepła, obrzęk i wysypkę.

Dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne w rozszerzeniu badania HELP są zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa pochodzącymi z badania HELP (opisanymi w Tabeli 2.).

## Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TAKHZYRO w dawce 300 mg/2 ml oceniano w podgrupie 23 uczestników w wieku od 12 do mniej niż 18 lat w badaniu HELP i w rozszerzeniu badania HELP. W badaniu SPRING bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego TAKHZYRO było także oceniane dla dawki 150 mg/1 ml u 21 uczestników w wieku od 2 do mniej niż 12 lat (patrz punkt 5.1). Żaden z uczestników w wieku poniżej 3,5 lat nie otrzymywał lanadelumabu w badaniu. Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży były zgodne z ogólnymi wynikami badania dla wszystkich uczestników.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie zgłaszano przypadków przedawkowania. Brak informacji umożliwiających identyfikację potencjalnych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania. W razie wystąpienia objawów zaleca się leczenie objawowe. Brak dostępnego antidotum.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki hematologiczne, leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, kod ATC: B06AC05.

#### Mechanizm działania

Lanadelumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1/łańcuch lekki  $\kappa$ ). Lanadelumab hamuje czynną aktywność proteolityczną kalikreiny osoczowej. Zwiększona aktywność kalikreiny osoczowej prowadzi do napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE poprzez proteolizę kininogenu o dużej masie cząsteczkowej (ang. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK), wskutek czego powstaje rozszczepiony HMWK (ang. *cleaved HMWK*, cHMWK) i bradykinina. Lanadelumab zapewnia stałą kontrolę aktywności kalikreiny osoczowej, a tym samym ogranicza wytwarzanie bradykininy u pacjentów z HAE.

#### Działanie farmakodynamiczne

U dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat), zależne od stężenia hamowanie kalikreiny osoczowej, mierzone na podstawie zmniejszenia stężenia cHMWK, wykazano po podawaniu podskórnym produktu leczniczego TAKHZYRO w dawce 150 mg co 4 tygodnie, 300 mg co 4 tygodnie lub 300 mg co 2 tygodnie u osób z HAE.

Zależność PK-PD pomiędzy produktem leczniczym TAKHZYRO i cHMWK opisano za pomocą pośredniego modelu farmakologicznego reakcji typu ekspozycja-odpowiedź. Szybkość tworzenia cHMWK była maksymalnie zmniejszona o 53,7% przy IC<sub>50</sub> 5705 ng/ml.

U dzieci w wieku od 2 do mniej niż 6 lat (150 mg co 4 tygodnie) i w wieku od 6 do mniej niż 12 lat (150 mg co 2 tygodnie) obserwowana średnia procentowa zmiana stężenia cHMWK w stosunku do wartości początkowej była podobna do obserwowanej u pacjentów dorosłych i młodzieży (wieku od 12 do mniej niż 18 lat).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Badanie HELP*

Badanie HELP było badaniem wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo w grupach równoległych z udziałem 125 uczestników (115 dorosłych i 10 z grupy młodzieży) z objawowym HAE typu I lub II. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do 1 z 4 równoległych grup leczenia ze stratyfikacją na podstawie początkowej częstości występowania napadów, w stosunku 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg co 4 tygodnie, lanadelumab 300 mg co 4 tygodnie lub lanadelumab 300 mg co 2 tygodnie we wstrzyknięciach podskórnych) i uczestniczyli w 26-tygodniowym okresie leczenia.

Mediana (zakres) wieku badanej populacji wynosiła 42 (12 do 73) lata przy udziale 88 kobiet (70%). Obrzęk naczynioruchowy krtani w wywiadzie zgłoszono u 65% (81/125) pacjentów, a u 56% (70/125) stosowano wcześniejszą profilaktykę długoterminową (ang. *long-term prophylaxis*, LTP). Podczas okresu wprowadzającego do badania średnia częstość występowania napadów wynosiła 3,7 napadów/miesiąc, przy czym u 52% (65/125) uczestników występowały  $\geq 3$  napady/miesiąc.

We wszystkich grupach leczonych produktem leczniczym TAKHZYRO uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie średniej częstości występowania napadów HAE w porównaniu z placebo we wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktach końcowych w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-Treat*, ITT) (Tabela 3.).

**Tabela 3. Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych parametrów oceny skuteczności – populacja ITT**

Dane statystyczne dla punktu końcowego <sup>a</sup>	Placebo (N = 41)	Lanadelumab		
		150 mg co 4 tygodnie (N = 28)	300 mg co 4 tygodnie (N = 29)	300 mg co 2 tygodnie (N = 27)
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy – liczba napadów HAE od dnia 0. do dnia 182.</b>				
Średnia najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI) miesięcznej częstości występowania napadów <sup>b</sup>	1,97 (1,64; 2,36)	0,48 (0,31; 0,73)	0,53 (0,36; 0,77)	0,26 (0,14; 0,46)
% zmniejszenia względem placebo (95% CI) <sup>c</sup>		76 (61; 85)	73 (59; 82)	87 (76; 93)
Skorygowane wartości p <sup>d</sup>		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Drugorzędowy punkt końcowy – liczba napadów HAE wymagających pilnego leczenia od dnia 0. do dnia 182.</b>				
Średnia najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI) miesięcznej częstości występowania napadów <sup>b</sup>	1,64 (1,34; 2,00)	0,31 (0,18; 0,53)	0,42 (0,28; 0,65)	0,21 (0,11; 0,40)
% zmniejszenia względem placebo (95% CI) <sup>c</sup>		81 (66; 89)	74 (59; 84)	87 (75; 93)
Skorygowane wartości p <sup>d</sup>		<0,001	<0,001	<0,001



Dane statystyczne dla punktu końcowego <sup>a</sup>	Placebo (N = 41)	Lanadelumab		
		150 mg co 4 tygodnie (N = 28)	300 mg co 4 tygodnie (N = 29)	300 mg co 2 tygodnie (N = 27)
<b>Drugorzędowy punkt końcowy – liczba napadów HAE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego od dnia 0. do dnia 182.</b>				
Średnia najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI) miesięcznej częstości występowania napadów <sup>b</sup>	1,22 (0,97; 1,52)	0,36 (0,22; 0,58)	0,32 (0,20; 0,53)	0,20 (0,11; 0,39)
% zmniejszenia względem placebo (95% CI) <sup>c</sup>		70 (50; 83)	73 (54; 84)	83 (67; 92)
Skorygowane wartości p <sup>d</sup>		<0,001	<0,001	<0,001

Uwaga: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); LS = najmniejsze kwadraty (ang. *least squares*).

<sup>a</sup> Wyniki uzyskano na podstawie modelu regresji Poissona, uwzględniającego nadmierną dyspersję ze stałymi efektami dla grupy leczenia (zmienna kategoryczna) i znormalizowaną początkową częstość występowania napadów (zmienna ciągła) oraz logarytm czasu (w dniach), w jakim każdy uczestnik był obserwowany podczas okresu leczenia, jako zmienną offset w modelu.

<sup>b</sup> Częstość występowania napadów HAE w okresie leczenia na podstawie modelu (liczba napadów/4 tygodnie).

<sup>c</sup> % zmniejszenia względem placebo odpowiada 100% \* (1-stosunek częstości występowania). Stosunek częstości występowania to stosunek liczby napadów HAE w okresie leczenia na podstawie modelu.

<sup>d</sup> Skorygowane wartości p dla testów wielokrotnych.

Średnie zmniejszenie częstości występowania napadów HAE było konsekwentnie większe w grupach leczonych produktem leczniczym TAKHZYRO w porównaniu z placebo niezależnie od początkowego stosowania LTP w wywiadzie, napadów krtaniowych lub częstości występowania napadów w okresie wprowadzającym. Odsetek pacjentów bez napadów przedstawiono w Tabeli 4.

**Tabela 4. Odsetek pacjentów bez napadów w okresie leczenia**

Kryteria	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg co 4 tygodnie	300 mg co 4 tygodnie	300 mg co 2 tygodnie
<b>Okres leczenia (dzień 0. do dnia 182., 26 tygodni)</b>				
n	41	28	29	27
Brak napadów	2%	39%	31%	44%

Odsetek pacjentów, u których nie występowały napady w okresie ostatnich 16 tygodni badania (od dnia 70. do dnia 182.), wynosił 77% w grupie przyjmującej dawkę 300 mg co dwa tygodnie w porównaniu do 3% pacjentów w grupie przyjmującej placebo.

100% uczestników przyjmujących dawkę 300 mg co 2 tygodnie lub co 4 tygodnie i 89% uczestników przyjmujących dawkę 150 mg co 4 tygodnie osiągnęło zmniejszenie o co najmniej 50% częstości występowania napadów HAE w porównaniu z okresem wprowadzającym do badania.

#### *Jakość życia związana ze stanem zdrowia*

We wszystkich grupach leczonych produktem leczniczym TAKHZYRO zaobserwowano poprawę w wynikach kwestionariusza jakości życia u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL), zarówno w łącznym wyniku, jak i w wynikach dla poszczególnych aspektów (funkcjonowanie, zmęczenie/nastroj, strach/wstyd oraz odżywianie) w porównaniu z grupą placebo; największą poprawę zaobserwowano w punktacji dla

funkcjonowania, jak przedstawiono w Tabeli 5. Zmniejszenie punktacji o 6 uznaje się za klinicznie istotną poprawę. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli istotną klinicznie poprawę w ogólnym wyniku w kwestionariuszu AE-QoL, wyniósł 65% (iloraz szans wobec placebo, [95% CI] = 3,2 [1,1; 9,2]), 63% (2,9 [1,1; 8,1]) i 81% (7,2 [2,2; 23,4]), odpowiednio w grupie leczonej produktem leczniczym TAKHZYRO w dawce 150 mg raz na 4 tygodnie, 300 mg raz na 4 tygodnie i 300 mg raz na 2 tygodnie w porównaniu z 37% pacjentów w grupie placebo.

**Tabela 5. Zmiana wyniku w kwestionariuszu AE-QoL<sup>a</sup> – placebo vs. TAKHZYRO w tygodniu 26. w badaniu HELP**

Zmiana średniej najmniejszych kwadratów (SD) w stosunku do wartości początkowej w tygodniu 26.	Placebo	TAKHZYRO łącznie
Łączny wynik w kwestionariuszu AE-QoL	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Wynik dla funkcjonowania	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Wynik dla zmęczenie/nastroju	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Wynik dla strachu/wstydu	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Wynik dla odżywiania	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Uwaga: AE-QoL = Jakość życia u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym (ang. *Angioedema Quality of Life*); LS = najmniejsze kwadraty (ang. *least squares*); SD = odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

<sup>a</sup> Niższa punktacja wskazuje na mniejsze pogorszenie (lub lepszą jakość życia związaną ze stanem zdrowia).

#### Rozszerzenie badania HELP

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność, farmakokinetykę (PK) i wpływ na jakość życia zależną od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) produktu leczniczego TAKHZYRO w profilaktyce napadów HAE oceniano w rozszerzeniu badania HELP prowadzonym metodą otwartej próby, bez grupy kontrolnej.

W tym badaniu łącznie 212 uczestników dorosłych i z grupy młodzieży ( $\geq 12$  lat) z objawowym HAE typu I lub II otrzymało co najmniej jedną dawkę lanadelumabu 300 mg co 2 tygodnie, w tym 109 uczestników, którzy przeszli do badania po zakończeniu udziału w badaniu HELP. Uczestnicy przeniesieni z badania HELP, niezależnie od grupy randomizacji w badaniu HELP, otrzymywali pojedynczą dawkę lanadelumabu 300 mg na początku badania i nie otrzymywali dodatkowego leczenia aż do wystąpienia napadu HAE. Po pierwszym napadzie HAE wszyscy uczestnicy otrzymali leczenie metodą otwartej próby lanadelumabem w dawce 300 mg co 2 tygodnie. Do badania włączono również 103 nowych uczestników lub uczestników nieprzeniesionych z badania HELP (w tym 19 uczestników z badania fazy 1b), u których wcześniejsza, początkowa częstość występowania napadów wynosiła  $\geq 1$  napad na 12 tygodni. Uczestnicy nieprzeniesieni z badania HELP otrzymywali lanadelumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie na początku badania. Uczestnicy mogli rozpocząć samodzielne podawanie leku po otrzymaniu pierwszych 2 dawek od pracownika służby zdrowia w ośrodku klinicznym i ukończeniu odpowiedniego szkolenia.

Większość uczestników (173/212; 81,6%), którzy byli leczeni w tym badaniu, ukończyło co najmniej 30-miesięczny okres leczenia (zarówno uczestnicy przeniesieni z badania HELP jak i nieprzeniesieni). Średni czas (SD) udziału w rozszerzeniu badania HELP wynosił 29,6 (8,20) miesiąca. Większość uczestników samodzielnie podawała lanadelumab (60,6% z 8018 wstrzyknięć).

W trakcie rozszerzenia badania HELP obserwowano trwałe zmniejszenie częstości występowania napadów w porównaniu z wartością początkową, przy czym podobną odpowiedź na TAKHZYRO

obserwowano zarówno w grupie przeniesionej z badania HELP (92,4%), jak i w grupie nieprzeniesionej (82,0%), a ogólny wskaźnik zmniejszenia częstości występowania napadów wynosił 87,4%. Choć stopień zmniejszenia częstości występowania napadów w badaniu HELP ograniczał możliwość dalszego zmniejszania częstości występowania napadów w rozszerzeniu badania HELP, średnia częstość występowania napadów u pacjentów przeniesionych z badania HELP w końcowej analizie uległa dalszemu zmniejszeniu i wynosiła od 0,08 do 0,26 napadów miesięcznie. Ponadto średni (SD) odsetek dni wolnych od napadu wynosił 97,7 (6,0)%, a średni (SD) czas trwania okresu wolnego od napadu wynosił 415,0 (346,1) dni. Odsetek pacjentów z maksymalnym okresem wolnym od napadu wynoszącym 6 miesięcy lub więcej lub 12 miesięcy lub więcej wynosił odpowiednio 81,8% i 68,9%.

## Dzieci i młodzież

### *Badanie SPRING*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego TAKHZYRO w zapobieganiu napadom HAE u dzieci oceniano w otwartym, wielośrodkowym badaniu fazy III SPRING. Schematy dawkowania opierały się na następujących, wstępnie zdefiniowanych grupach wiekowych: dzieci w wieku od 2 do mniej niż 6 lat otrzymywały lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie, a dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat otrzymywały lanadelumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie. Całkowity okres leczenia wynosił 52 tygodnie i był równo podzielony na okresy leczenia A i B. Do badania włączono 21 uczestników z grupy dzieci i młodzieży, u których początkowa częstość napadów wynosiła  $\geq 1$  napadów na 3 miesiące (12 tygodni) i u których potwierdzono rozpoznanie HAE typu I lub II.

W okresie leczenia A uczestnicy w wieku od 2 do  $< 6$  lat ( $n = 4$ ) i od 6 do  $< 12$  lat ( $n = 17$ ) otrzymywali odpowiednio lanadelumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie i 150 mg co 2 tygodnie. Najmłodszy pacjent włączony do badania był w wieku 3,5 lat.

W okresie leczenia B u uczestników otrzymujących lanadelumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie (tj. uczestników w wieku od 6 do mniej niż 12 lat) można było zmniejszyć dawkę do 150 mg co 4 tygodnie, jeśli byli dobrze kontrolowani (np. bez napadów) przez 26 tygodni leczenia lanadelumabem. Siedmiu uczestników w grupie wiekowej od 6 do mniej niż 12 lat przeszło na dawkę 150 mg co 4 tygodnie w okresie leczenia B, a jeden uczestnik (włączony do grupy wiekowej od 2 do mniej niż 6 lat) ukończył 6 lat w okresie leczenia A i przeszedł na dawkę 150 mg co 2 tygodnie w okresie leczenia B po wystąpieniu nawracających napadów.

Całkowita ekspozycja wynosiła 5,5 pacjentolat w grupie ze schematem dawkowania „co 4 tygodnie” (zakres wieku: 3,5–10,4 lat) i 14,47 pacjentolat w grupie ze schematem dawkowania „co 2 tygodnie” (zakres wieku: 6–10,9 lat).

Schemat dawkowania produktu leczniczego TAKHZYRO w obu grupach wiekowych spowodował znaczące klinicznie zmniejszenie średniej częstości napadów HAE w porównaniu z wartością początkową i zwiększenie odsetka uczestników bez napadów w okresie leczenia A (Tabela 6). Podobne wyniki zaobserwowano dla całego, 52-tygodniowego okresu leczenia.

**Tabela 6.: Wyniki oceny skuteczności**

Kryteria	TAKHZYRO		
	150 mg co 4 tygodnie <sup>a</sup>	150 mg co 2 tygodnie <sup>a</sup>	Łącznie
<b>Okres leczenia A (26 tygodni)</b>			
N	4	17	21

**Tabela 6.: Wyniki oceny skuteczności**

Kryteria	TAKHZYRO		
	150 mg co 4 tygodnie <sup>a</sup>	150 mg co 2 tygodnie <sup>a</sup>	Łącznie
Początkowa częstość napadów, średnia (SD)	1,9 (1,0)	1,8 (1,6)	1,8 (1,5)
Częstość napadów (napady/miesiąc <sup>b</sup> ), średnia (SD)	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
Uczestnicy bez napadów N (%)	3 (75,0)	14 (82,4)	17 (81,0)

<sup>a</sup> Rzeczywiste leczenie otrzymane w danym okresie badania.

<sup>b</sup> Miesiąc zdefiniowano jako 28 dni. Obliczono dla 26-tygodniowego okresu leczenia.

### Immunogenność

Przeciwciała przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) były bardzo często wykrywane. Nie zaobserwowano ich wpływu na profil farmakokinetyczny, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania leku.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

U pacjentów z HAE badano farmakokinetykę lanadelumabu po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej. Farmakokinetyka lanadelumabu wykazała liniową odpowiedź dawka-ekspozycja przy zastosowaniu dawek do 400 mg oraz powtarzalną ekspozycję po podawaniu podskórnym w okresie do 12 miesięcy. Bezwzględna biodostępność lanadelumabu po podaniu podskórnym nie została określona. W badaniu HELP u pacjentów leczonych dawką 300 mg co 2 tygodnie określono średnią (SD) pola pod krzywą w odstępach dawkowania w stanie stacjonarnym ( $AUC_{tau,ss}$ ), maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym ( $C_{max,ss}$ ) i minimalne stężenie w stanie stacjonarnym ( $C_{min,ss}$ ) wynoszące odpowiednio 408  $\mu\text{g} \cdot \text{dobę}/\text{ml}$  (138), 34,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (11,2) i 25,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (9,18). Przewidywany czas osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wynosił około 70 dni.

### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi około 5 dni. Miejsce wstrzyknięcia podskórnego (udo, ramię lub brzuch) i samodzielne podawanie nie wpływało na wchłanianie lanadelumabu.

### Dystrybucja

Średnia (SD) objętość dystrybucji lanadelumabu u pacjentów z HAE wynosi 14,5 litra (4,53). Lanadelumab jest leczniczym przeciwciałem monoklonalnym i nie przewiduje się, że będzie wiązał się z białkami osocza.

### Eliminacja

Średni (SD) całkowity klirens lanadelumabu z organizmu wynosi 0,0297 l/h (0,0124), a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 14 dni.

### Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny farmakokinetyki lanadelumabu w szczególnych grupach pacjentów, w tym wyodrębnionych na podstawie płci lub u kobiet w ciąży.

Populacyjne analizy farmakokinetyki wykazały, że wiek, płeć i rasa nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę lanadelumabu. Masa ciała została uznana za istotną zmienną opisującą zmienność klirensu i objętości dystrybucji lanadelumabu.

### Dzieci i młodzież

Po podskórnym podaniu dawki 150 mg co 4 tygodnie (uczestnicy w wieku od 2 do mniej niż 6 lat) i 150 mg co 2 tygodnie (uczestnicy w wieku od 6 do mniej niż 12 lat) ogólna ekspozycja (tj.  $C_{avg,ss}$ ) na lanadelumab była podobna w porównaniu z dorosłymi pacjentami oraz pacjentami z grupy młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat), którzy otrzymywali produkt leczniczy TAKHZYRO w dawce 300 mg co 2 tygodnie (stosunek do dorosłych wynosił od 0,8 do 1,11).

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ze względu na to, że przeciwciała monoklonalne IgG są wydalane głównie przez katabolizm wewnątrzkomórkowy, nie przewiduje się, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby będą miały wpływ na klirens lanadelumabu.

Odpowiednio, w populacyjnej analizie farmakokinetyki zaburzenia czynności nerek (oszacowany GFR: 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [łagodne, N = 98] i 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [umiarkowane, N = 9]) nie miały wpływu na klirens ani objętość dystrybucji lanadelumabu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach z wielokrotnym podawaniem dawki oceniających cotygodniowe podawanie leku we wstrzyknięciach podskórnych u szczurów (do 28 dni) i małp *Cynomolgus* (do 6 miesięcy) lanadelumab był dobrze tolerowany w dawkach do 50 mg/kg mc. (największa badana dawka) i nie zidentyfikowano żadnej toksyczności narządowej. Ekspozycja u małp *Cynomolgus* po 6 miesiącach podawania leku była w przybliżeniu 23-krotnie większa niż obserwowana przy stosowaniu dawki 300 mg co 2 tygodnie w oparciu o wartości AUC.

Nie przewiduje się, aby lanadelumab oddziaływał bezpośrednio na DNA lub inny materiał chromosomalny, ponieważ składa się on w całości z aminokwasów występujących w przyrodzie i nie zawiera nieorganicznych ani syntetycznych łączników lub innych niebiałkowych części; dlatego też nie przeprowadzono oceny genotoksyczności.

Nie oceniano rakotwórczości na zwierzętach, ponieważ w oparciu o podejście oparte na ciężarze dowodu uważa się, że lanadelumab powoduje małe ryzyko rakotwórczości.

Wpływ lanadelumabu na płodność oceniano u dojrzałych płciowo małp *Cynomolgus*.

W 13-tygodniowym badaniu podawanie lanadelumabu podskórnie raz na tydzień w dawkach 10 lub 50 mg/kg mc. (największa badana dawka) nie miało wpływu na płodność samców ani samic. Ekspozycja u dojrzałych płciowo małp *Cynomolgus* w badaniu płodności była w przybliżeniu 20- i 22-krotnie większa niż obserwowana podczas stosowania dawki 300 mg co 2 tygodnie, odpowiednio na podstawie wartości  $C_{max}$  i AUC.

W badaniu ePPND dotyczącym ciężarnych małp *Cynomolgus*, którym podawano raz na tydzień dawki 10 lub 50 mg/kg mc. (największa badana dawka), nie stwierdzono związanego z lanadelumabem wpływu na ciążę i poród, rozwój zarodka i płodu, przeżycie, wzrost i (lub) pourodzeniowy rozwój potomstwa. Ekspozycja w badaniu ePPND była w przybliżeniu 32-krotnie większa niż obserwowana podczas stosowania dawki 300 mg co 2 tygodnie, na podstawie wartości AUC.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu fosforan dwuwodny  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Histrydyna  
Sodu chlorek  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

TAKHZYRO 150 mg i 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2 lata

TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce

2 lata

Produkt leczniczy TAKHZYRO należy podać w ciągu 2 godzin od przygotowania strzykawki do wstrzykiwań. Jeżeli produkt nie zostanie podany niezwłocznie po przygotowaniu, strzykawkę można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C), zapewniając ochronę przed światłem, i podać w ciągu 8 godzin.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po przygotowaniu do wstrzyknięcia przez 2 godziny w temperaturze 25°C i 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda przygotowania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania po przygotowaniu do wstrzyknięcia ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać roztwór (ampułko-strzykawkę lub fiolkę) w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór (ampułko-strzykawkę lub fiolkę) można przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, jednorazowo przez okres 14 dni, lecz nie dłużej niż do upływu terminu ważności. Produktu leczniczego TAKHZYRO nie należy ponownie umieszczać w lodówce po przechowywaniu go w temperaturze pokojowej.

Po wyjęciu z lodówki jednej ampułko-strzykawki z opakowania zbiorczego, pozostałe ampułko-strzykawki należy umieścić z powrotem w lodówce do użycia w przyszłości w razie potrzeby.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego w fiolce, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

### TAKHZYRO 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce z korkiem z gumy bromobutylowej, wstępnie zamocowaną igłą o rozmiarze 27G x 13 mm i sztywną nasadką igły. Produkt leczniczy TAKHZYRO jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 (3 opakowania po 2 sztuki) ampułko-strzykawek.

### TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2 ml roztworu w ampułko-strzykawce z korkiem z gumy bromobutylowej, wstępnie zamocowaną igłą o rozmiarze 27G x 13 mm i sztywną nasadką igły. Produkt leczniczy TAKHZYRO jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 (3 opakowania po 2 sztuki) ampułko-strzykawek.

### TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce

2 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z powlekanym korkiem z gumy butylowej i aluminiowym uszczelnieniem z fioletowym wieczkiem typu flip-off. Produkt leczniczy TAKHZYRO jest dostępny w pojedynczym opakowaniu zawierającym jedną fiolkę o pojemności 2 ml oraz w opakowaniach zbiorczych składających się z 2 lub 6 tekturowych pudełek, z których każde zawiera 1 fiolkę.

Każde opakowanie zawiera ponadto:

- Pustą strzykawkę 3 ml;
- Igłę do pobierania o rozmiarze 18G;
- Igłę do wstrzykiwań o rozmiarze 27G x 13 mm.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Lanadelumab jest dostarczany w ampułko-strzykawkach i fiolkach do jednorazowego użycia.

Przed użyciem należy obejrzeć i ocenić wygląd roztworu TAKHZYRO. Roztwór powinien być przezroczysty lub lekko żółty. Nie należy stosować roztworów o zmienionej barwie lub zawierających cząstki stałe.

Unikać energicznego wstrząsania.

### Instrukcja podawania

#### *TAKHZYRO 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce*

Po wyjęciu ampułko-strzykawki do jednorazowego użycia z lodówki należy przed wstrzyknięciem odczekać 15 minut, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową. Opiekun powinien wstrzyknąć produkt leczniczy TAKHZYRO podskórnie w brzuch, udo lub górną część ramienia (patrz punkt 4.2).

#### *TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce*

Po wyjęciu ampułko-strzykawki do jednorazowego użycia z lodówki należy przed wstrzyknięciem odczekać 15 minut, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową. Wstrzyknąć produkt leczniczy TAKHZYRO podskórnie w brzuch, udo lub górną część ramienia (patrz punkt 4.2).

Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Po wykonaniu wstrzyknięcia należy wyrzucić ampułko-strzykawkę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wszystkie igły i strzykawki należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady medyczne.

*TAKHZYRO 300 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce*

Należy pobrać przepisaną dawkę produktu leczniczego TAKHZYRO z fiolki do strzykawki, używając igły o rozmiarze 18G, z zastosowaniem techniki aseptycznej.

Iglę na strzykawce należy zmienić na igłę o rozmiarze 27G lub inną igłę odpowiednią do wstrzyknięcia podskórnego. Wstrzyknąć produkt leczniczy TAKHZYRO w brzuch, udo lub górną część ramienia (patrz punkt 4.2).

Fiolkę i jej niewykorzystaną zawartość należy wyrzucić.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2018 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 sierpnia 2023 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15 listopada 2023 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.