

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TAKHZYRO 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TAKHZYRO 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Eén unit (voorgevulde spuit) bevat 150 mg lanadelumab* per 1 ml oplossing.

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie (voorgevulde spuit, voorgevulde pen of injectieflacon)

Eén unit (voorgevulde spuit, voorgevulde pen of injectieflacon) bevat 300 mg lanadelumab* per 2 ml oplossing.

*Lanadelumab wordt geproduceerd in Chinese hamster-ovariumcellen (CHO) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

De oplossing is kleurloos tot lichtgeel en is helder of licht opaalachtig.

De oplossing heeft een pH van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 300 mosm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TAKHZYRO is geïndiceerd voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag uitsluitend worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hereditair angio-oedeem (HAE).

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 tot 18 jaar

De aanbevolen begindosering is 300 mg lanadelumab om de 2 weken. Bij patiënten die behandeld worden en stabiel aanvalsvrij zijn, kan een doseringsreductie naar 300 mg om de 4 weken in overweging worden genomen, vooral bij patiënten met een laag gewicht.

Bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg kan ook een begindosering van 150 mg lanadelumab om de 2 weken in overweging worden genomen. Wanneer patiënten met de behandeling stabiel aanvalsvrij zijn, kan een doseringsreductie naar 150 mg om de 4 weken in overweging worden genomen.

Kinderen van 2 tot 12 jaar

De aanbevolen dosis lanadelumab voor kinderen van 2 tot 12 jaar is gebaseerd op het lichaamsgewicht (zie onderstaande tabel) en mag alleen worden toegediend via een voorgevulde spuit of injectieflacon.

De voorgevulde pen is niet onderzocht bij kinderen van 2 tot 12 jaar en mag daarom niet worden gebruikt.

Patiënten met een lichaamsgewicht van 20 tot 40 kg die stabiel aanvalsvrij zijn, kunnen doorgaan met dezelfde dosering wanneer ze de leeftijd van 12 jaar bereiken.

Tabel 1. Aanbevolen dosis bij kinderen van 2 tot 12 jaar

Lichaamsgewicht (kg)	Aanbevolen begindosering	Dosisaanpassingen
10 tot 20 kg	150 mg lanadelumab om de 4 weken	Een dosisverhoging naar 150 mg lanadelumab om de 3 weken kan in overweging worden genomen bij patiënten met onvoldoende controle over aanvallen
20 tot 40 kg	150 mg lanadelumab om de 2 weken	Een dosisverlaging naar 150 mg lanadelumab om de 4 weken kan in overweging worden genomen bij patiënten die met de behandeling stabiel aanvalsvrij zijn
40 kg of meer	300 mg lanadelumab om de 2 weken	Een dosisverlaging naar 300 mg lanadelumab om de 4 weken kan in overweging worden genomen bij patiënten die met de behandeling stabiel aanvalsvrij zijn

Staken van de behandeling moet overwogen worden bij patiënten met HAE met normale C1-esteraseremmer (nC1-INH) die na 3 maanden behandeling onvoldoende vermindering van aanvallen hebben vertoond (zie rubriek 4.4 en 5.1).

TAKHZYRO is niet bedoeld voor de behandeling van acute HAE-aanvallen (zie rubriek 4.4).

Gemiste doses

Als een dosis TAKHZYRO wordt gemist, moet de patiënt of verzorger worden geïnstrueerd om de dosis zo spoedig mogelijk toe te dienen. De volgende geplande dosis moet mogelijk worden aangepast op basis van de beoogde doseringsfrequentie om te zorgen voor:

- een interval van minstens 10 dagen tussen doses voor patiënten met een doseringsschema van om de 2 weken
- een interval van minstens 17 dagen tussen doses voor patiënten met een doseringsschema van om de 3 weken
- een interval van minstens 24 dagen tussen doses voor patiënten met een doseringsschema van om de 4 weken

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er wordt niet verwacht dat leeftijd invloed heeft op blootstelling aan lanadelumab. Bij patiënten ouder dan 65 jaar is geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

Gestoorde leverfunctie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Er wordt niet verwacht dat een gestoorde leverfunctie invloed heeft op de blootstelling aan lanadelumab. Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie is geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

Gestoorde nierfunctie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie. Er wordt niet verwacht dat een gestoorde nierfunctie invloed heeft op de blootstelling aan lanadelumab of het veiligheidsprofiel. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van TAKHZYRO bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

TAKHZYRO is uitsluitend bestemd voor subcutane toediening.

Elke unit TAKHZYRO (voorgevulde spuit, voorgevulde pen of injectieflacon) is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik (zie rubriek 6.6).

De injectie moet worden beperkt tot de aanbevolen injectieplaatsen: de buik, de dijen en de buitenzijde van de bovenarmen (zie rubriek 5.2). Er wordt aanbevolen de injectieplaats af te wisselen.

Bij volwassenen en adolescenten (12 tot 18 jaar) mag TAKHZYRO door de patiënt zelf of door een verzorger worden toegediend, echter alleen nadat de subcutane injectietechniek is geoefend onder leiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Bij kinderen (2 tot 12 jaar) mag TAKHZYRO alleen door een verzorger worden toegediend nadat de subcutane injectietechniek is geoefend onder leiding van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoelighedsreacties

Er zijn overgevoelighedsreacties waargenomen. Bij een ernstige overgevoelighedsreactie moet de toediening van TAKHZYRO onmiddellijk worden stopgezet en een passende behandeling worden gestart.

Algemeen

TAKHZYRO is niet bedoeld voor de behandeling van acute HAE-aanvallen. Bij een doorbraakaanval van HAE moet een behandeling met een goedgekeurde rescue-medicatie worden gestart die specifiek op de patiënt is afgestemd.

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van lanadelumab bij patiënten met HAE met normale C1-INH (zie rubriek 5.1).

Patiënten met HAE nC1-INH met mutaties die niet in verband staan met de route van het kallikreïne-kininesysteem (KKS), zullen naar verwachting niet reageren op TAKHZYRO. Het wordt aanbevolen om, indien beschikbaar, genetische tests uit te voeren volgens de huidige HAE-richtlijnen en de behandeling te staken als er geen klinische respons wordt waargenomen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Interferentie met bloedstollingstest

Lanadelumab kan een stijging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) veroorzaken als gevolg van een interactie van lanadelumab met de APTT-assay. De reagentia die in een APTT-laboratoriumtest worden gebruikt, geven de aanzet tot intrinsieke bloedstolling door activering van plasmakallikreïne in het contactsysteem. Remming van plasmakallikreïne door lanadelumab kan een stijging van APTT in deze assay veroorzaken. Geen enkele stijging van APTT bij patiënten die met TAKHZYRO zijn behandeld, werd in verband gebracht met ongewenste voorvallen van abnormaal bloeden. Er waren geen verschillen in de international normalized ratio (INR) tussen behandelgroepen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, voorgevulde pen of injectieflacon, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Gebaseerd op de eigenschappen van lanadelumab worden er geen farmacokinetische interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verwacht.

Het gelijktijdige gebruik van een C1-esteraseremmer als rescue-medicatie resulteert zoals verwacht in een additief effect op de lanadelumab-cHMWK-respons op basis van het werkingsmechanisme van lanadelumab en C1-esteraseremmers (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lanadelumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van lanadelumab te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lanadelumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat menselijke IgG's gedurende de eerste paar dagen na de bevalling in de moedermelk worden uitgescheiden, wat kort daarna afneemt tot lage concentraties; bijgevolg kan een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen tijdens deze korte periode niet worden uitgesloten. Daarna mag lanadelumab tijdens de borstvoeding worden gebruikt als dat klinisch nodig is.

Vruchtbaarheid

Het effect van lanadelumab op de vruchtbaarheid is niet geëvalueerd bij mensen. Lanadelumab had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke java-aper (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TAKHZYRO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst waargenomen bijwerkingen (52,4%) in verband met TAKHZYRO waren injectieplaatsreacties, waaronder pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats en bloeditstorting op de injectieplaats. 97% van deze injectieplaatsreacties waren mild van intensiteit; 90% was opgelost binnen 1 dag na aanvang en had een mediane duur van 6 minuten.

Er zijn overgevoelighedsreacties (lichte en matige jeuk, ongemak en tintelende tong) waargenomen (1,2%), zie rubriek 4.4.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn waargenomen in de HELP-studie, waaraan 84 proefpersonen met HAE deelnamen die ten minste één dosis TAKHZYRO hebben gekregen.

De frequentie van de in tabel 2 vermelde bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2. Gemelde bijwerkingen van lanadelumab

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking van het geneesmiddel	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid*	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Maculopapuleuze huiduitslag	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties**	Zeer vaak
Onderzoeken	Verhoogde alanineaminotransferase	Vaak
	Verhoogde aspartaataminotransferase	Vaak

*Overgevoeligheid omvat: jeuk, ongemak en tintelende tong.

****Injectieplaatsreacties** omvatten: pijn, erytheem, bloeding, ongemak, hematoom, hemorragie, jeuk, zwelling, induratie, paresthesie, reactie, warmte, oedeem en huiduitslag.

De beschikbare veiligheidsgegevens uit de verlenging van de HELP-studie zijn in overeenstemming met de veiligheidsgegevens uit de HELP-studie (beschreven in tabel 2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van TAKHZYRO 300 mg/2 ml werd geëvalueerd in een subgroep van 23 proefpersonen van 12 tot 18 jaar in de HELP-studie en de verlenging van de HELP-studie. In de SPRING-studie werd de veiligheid van TAKHZYRO ook beoordeeld voor 150 mg/1 ml bij 21 proefpersonen van 2 tot 12 jaar (zie rubriek 5.1). In de studie kregen geen proefpersonen jonger dan 3,5 jaar lanadelumab. Er werden geen nieuwe bijwerkingen vastgesteld. De resultaten op het gebied van veiligheid en verdraagbaarheid voor pediatrische proefpersonen waren in overeenstemming met de algemene onderzoeksresultaten voor alle proefpersonen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering gemeld. Er is geen informatie beschikbaar om mogelijke klachten en verschijnselen van overdosering vast te stellen. Als er symptomen optreden, wordt een symptomatische behandeling aanbevolen. Er is geen antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hematologische middelen, middelen bij hereditair angio-oedeem, ATC-code: B06AC05

Werkingsmechanisme

Lanadelumab is een volledig menselijk monoklonaal antilichaam (IgG1/ lichte keten van het κ -type). Lanadelumab remt de proteolytische activiteit van actief plasmakallikreïne. Toegenomen activiteit van plasmakallikreïne leidt tot proteolyse van kininogeen met een hoog moleculair gewicht (HMWK), waarbij afgesplitst HMWK (cHMWK) en bradykinine worden gevormd, wat wordt geassocieerd met ontsteking en zwelling bij HAE-aanvallen.

Farmacodynamische effecten

Bij volwassen en adolescente (12 tot 18 jaar) patiënten is de concentratieafhankelijke remming van plasmakallikreïne, gemeten als vermindering van cHMWK-concentraties, aangetoond na de subcutane toediening van TAKHZYRO 150 mg om de 4 weken, 300 mg om de 4 weken of 300 mg om de 2 weken bij proefpersonen met HAE.

De farmacokinetisch-farmacodynamische (PK-PD-) relatie tussen TAKHZYRO en cHMWK wordt beschreven door middel van een farmacologisch model van indirecte blootstelling-respons. De vorming van cHMWK verminderde met maximaal 53,7% en de concentratie van TAKHZYRO die werd geassocieerd met de 50%-remming (IC_{50}), was 5.705 ng/ml.

Bij kinderen van 2 tot 6 jaar (150 mg om de 4 weken) en 6 tot 12 jaar (150 mg om de 2 weken) was de waargenomen gemiddelde percentuele verandering ten opzichte van baseline in cHMWK-concentraties vergelijkbaar met de percentages die zijn waargenomen bij volwassen en adolescente (12 tot 18 jaar) patiënten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

HELP-studie

De HELP-studie was een multicenter-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen bij 125 proefpersonen (115 volwassenen en 10 adolescenten) met symptomatisch HAE type I of II. De proefpersonen waren gerandomiseerd naar 1 van de 4 parallelle behandelgroepen, gestratificeerd naar aanvalsfrequentie bij baseline, in een verhouding van 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg om de 4 weken, lanadelumab 300 mg om de 4 weken of lanadelumab 300 mg om de 2 weken door middel van subcutane injectie) tijdens de 26 weken durende behandelperiode.

De mediane leeftijd (bereik) van de patiënten in het onderzoek was 42 jaar (12 tot 73 jaar) en er waren 88 vrouwelijke proefpersonen (70%). Bij 65% (81/125) van de proefpersonen was een voorgeschiedenis van laryngeale angio-oedeem aanvallen gemeld en 56% (70/125) had eerder langdurige profylaxe. Tijdens de inlooperperiode van het onderzoek bedroeg het gemiddeld aantal aanvallen 3,7 per maand, waarbij 52% (65/125) van de proefpersonen ≥ 3 aanvallen per maand had.

Alle groepen die met TAKHZYRO werden behandeld, gaven een statistisch significante vermindering ten opzichte van het gemiddelde aantal HAE-aanvallen vergeleken met placebo voor alle primaire en secundaire eindpunten in de intent-to-treat (ITT)-populatie (tabel 3).

Tabel 3. Resultaten van primaire en secundaire werkzaamheidsmetingen - ITT-populatie

Eindpuntstatistieken ^a	Placebo (N = 41)	Lanadelumab		
		150 mg om de 4 weken (N = 28)	300 mg om de 4 weken (N = 29)	300 mg om de 2 weken (N = 27)
Primair eindpunt – aantal HAE-aanvallen van dag 0 tot dag 182				
Kl.-kw.-gem. (95% BI) aantal aanvallen per maand ^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)
% vermindering vergeleken met placebo (95% BI) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Gecorrigeerde p-waarden ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Secundair eindpunt – aantal HAE-aanvallen waarbij acute behandeling van dag 0 tot dag 182 nodig is				
Kl.-kw.-gem. (95% BI) aantal aanvallen per maand ^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)
% vermindering vergeleken met placebo (95% BI) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Gecorrigeerde p-waarden ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Secundair eindpunt – aantal matige of ernstige HAE-aanvallen van dag 0 tot dag 182				
Kl.-kw.-gem. (95% BI) aantal aanvallen per maand ^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)
% vermindering vergeleken met placebo (95% BI) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Gecorrigeerde p-waarden ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Opmerking: BI = betrouwbaarheidsinterval; kl.-kw.-gem. = kleinste-kwadratengemiddelde.

^a De resultaten zijn afkomstig van een Poisson-regressiemodel en houden rekening met overdispersie met vaste effecten voor de aanvalsfrequentie in de behandelgroep (categorisch) en de

aanvalsfrequentie bij genormaliseerde baseline (continu), en het logaritme van tijd in dagen waarop elke proefpersoon werd geobserveerd tijdens de behandelperiode als offset-variabele in het model.

^b Modelgebaseerde HAE-aanvalsfrequentie in de behandelperiode (aanvallen/4 weken).

^c % vermindering vergeleken met placebo stemt overeen met 100%* (1 minus incidentieratio). De incidentieratio is de ratio van de modelgebaseerde HAE-aanvalsfrequenties in de behandelperiode.

^d Gecorrigeerde p-waarden voor meerdere tests.

De gemiddelde vermindering in HAE-aanvalsfrequentie was consistent hoger bij alle TAKHZYRO-behandelgroepen vergeleken met placebo, ongeacht de voorgeschiedenis bij baseline van langdurige profylaxe, laryngeale aanvallen of aanvalsfrequentie tijdens de inlooperperiode. Het percentage proefpersonen dat vrij van aanvallen was, wordt vermeld in tabel 4.

Tabel 4. Het percentage proefpersonen dat vrij van aanvallen was gedurende de behandeling

Criteria	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg om de 4 weken	300 mg om de 4 weken	300 mg om de 2 weken
Behandelperiode (dag 0 tot dag 182, 26 weken)				
n	41	28	29	27
Vrij van aanvallen	2%	39%	31%	44%

Het percentage patiënten dat vrij van aanvallen was gedurende de laatste 16 weken (dag 70 tot dag 182) van het onderzoek, was 77% in de groep met 300 mg om de 2 weken, vergeleken met 3% van de patiënten in de placebogroep.

100% van de proefpersonen die met 300 mg om de 2 weken of om de 4 weken waren behandeld en 89% die met 150 mg om de 4 weken waren behandeld, bereikten een vermindering van minstens 50% in HAE-aanvalsfrequentie vergeleken met de inlooperperiode.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Bij alle TAKHZYRO-behandelgroepen is een verbetering waargenomen volgens de Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) wat betreft totaal- en domeinscores (functionering, vermoeidheid/stemming, angst/schaamte en voeding) vergeleken met de placebogroep; de grootste verbetering is vastgesteld in de functioneringsscore zoals weergegeven in tabel 5. Een vermindering van 6 punten wordt beschouwd als een klinisch betekenisvolle verbetering. Het percentage patiënten dat een klinisch betekenisvolle verbetering van de AE-QoL-totaalscore vertoonde, was 65% (oddsratio vs. placebo [95% BI] = 3,2 [1,1; 9,2]), 63% (2,9 [1,1; 8,1]) en 81% (7,2 [2,2; 23,4]) in TAKHZYRO-groepen met respectievelijk 150 mg om de 4 weken, 300 mg om de 4 weken en 300 mg om de 2 weken, vergeleken met 37% van de patiënten in de placebogroep.

Tabel 5. Verandering in AE-QoL-score^a – Placebo vs. TAKHZYRO in week 26 in de HELP-studie

Verandering in kl.-kw.-gem. (SD) t.o.v. baseline in week 26	Placebo	TAKHZYRO totaal
AE-QoL-totaalscore	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Functioneringsscore	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Vermoeidheids-/stemmingscore	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Angst-/schaamtescore	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Voedingscore	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Opmerking: AE-QoL = Angioedema Quality of Life; kl.-kw.-gem. = kleinste-kwadratengemiddelde; SD = standaarddeviatie.

^a Lagere scores wijzen op minder stoornis (of een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven).

Verlenging HELP-studie

De veiligheid en werkzaamheid, PK en invloed op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) van TAKHZYRO op lange termijn als profylaxe ter voorkoming van HAE-aanvallen werden geëvalueerd in een ongecontroleerde verlenging van de open-label HELP-studie.

In totaal kregen 212 volwassen en adolescenten (≥ 12 jaar) proefpersonen met symptomatisch HAE type I of II ten minste één dosis lanadelumab 300 mg om de 2 weken in dit onderzoek, onder wie 109 proefpersonen die overkwamen als proefpersonen uit de oorspronkelijke HELP-studie. Overgekomen proefpersonen, ongeacht de randomisatiegroep in de HELP-studie, kregen een enkele dosis lanadelumab 300 mg bij opname in de studie en kregen geen aanvullende behandeling totdat er een HAE-aanval optrad. Na de eerste HAE-aanval kregen alle proefpersonen een open-label behandeling met lanadelumab 300 mg om de 2 weken. In de studie waren ook 103 nieuwe of niet uit het oorspronkelijke onderzoek afkomstige proefpersonen opgenomen (onder wie 19 proefpersonen uit het fase Ib-onderzoek), die een historische aanvalsfrequentie van ≥ 1 aanval per 12 weken bij baseline hadden. De niet uit het oorspronkelijke onderzoek afkomstige proefpersonen kregen lanadelumab 300 mg om de 2 weken bij opname in de studie. Proefpersonen mochten zelf gaan toedienen nadat de eerste 2 doses door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg waren toegediend en nadat ze dit naar behoren hadden geoefend.

Het merendeel van de proefpersonen (173/212; 81,6%) dat in deze studie werd behandeld, voltooide een behandeling van ten minste 30 maanden (als overgekomen of als niet overgekomen proefpersonen). De gemiddelde (SD) tijd in de verlenging van de HELP-studie was 29,6 (8,20) maanden. Het merendeel van de proefpersonen diende lanadelumab zelf toe (60,6% van de 8.018 injecties).

Tijdens de verlenging van de HELP-studie was er een blijvende vermindering in aanvalspercentages vergeleken met baseline, waarbij een vergelijkbare respons op TAKHZYRO werd waargenomen in de overgekomen groep (92,4%) en niet overgekomen groep (82,0%) en een totaal verminderingspercentage van 87,4%. Hoewel de omvang van de vermindering van het aanvalspercentage in de HELP-studie het potentieel voor verdere verminderingen in de verlenging van de HELP-studie beperkte, waren de gemiddelde aanvalspercentages voor de overgekomen proefpersonen ten tijde van de eindanalyse verder gedaald en varieerden deze tussen 0,08 en 0,26 aanvallen per maand. Het gemiddelde (SD) percentage aanvalsvrije dagen was 97,7 (6,0)% en de gemiddelde (SD) duur van de aanvalsvrije periode was 415,0 (346,1) dagen. Het deel van de patiënten met een maximale aanvalsvrije periode van 6 maanden of meer of 12 maanden of meer was respectievelijk 81,8% en 68,9%.

CASPIAN-studie

De CASPIAN-studie was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 77 volwassen proefpersonen om de werkzaamheid van lanadelumab te evalueren bij het voorkomen van acute aanvallen van niet-histaminerg angio-oedeem bij proefpersonen met normale C1-INH. Van de ingeschreven proefpersonen waren er 5 (6,5%) HAE nC1-INH-proefpersonen met bekende mutaties (FXII, PLG), 13 (16,9%) waren HAE nC1-INH-proefpersonen met een familiegeschiedenis van angio-oedeem maar zonder bekende mutatie, en 59 (76,6%) waren proefpersonen met idiopathisch niet-histaminerg angio-oedeem die niet voldeden aan de klinische definitie van HAE. In geen enkele subgroep werd een statistisch significant behandelingseffect waargenomen in vergelijking met placebo.

Pediatrische patiënten

SPRING-studie

De veiligheid en werkzaamheid van TAKHZYRO als profylaxe ter voorkoming van HAE-aanvallen bij kinderen werden beoordeeld in een open-label, multicenter fase 3-onderzoek, de SPRING-studie. Doseringsschema's waren gebaseerd op de volgende vooraf gedefinieerde leeftijdsgroepen: kinderen van 2 tot 6 jaar kregen lanadelumab 150 mg om de 4 weken en kinderen van 6 tot 12 jaar kregen lanadelumab 150 mg om de 2 weken. De totale behandelperiode was 52 weken, gelijk verdeeld in behandelperiode A en B. In de studie werden 21 pediatrische proefpersonen ingeschreven die een aanvalsfrequentie bij baseline hadden van ≥ 1 aanval per 3 maanden (12 weken) en een bevestigde diagnose van HAE type I of II.

In behandelperiode A kregen proefpersonen van 2 tot < 6 jaar (n = 4) en 6 tot < 12 jaar (n = 17) respectievelijk lanadelumab 150 mg om de 4 weken en lanadelumab 150 mg om de 2 weken. De jongste patiënt die in de studie werd opgenomen was 3,5 jaar oud.

In behandelperiode B konden proefpersonen die lanadelumab 150 mg om de 2 weken kregen (dat wil zeggen proefpersonen van 6 tot 12 jaar) de dosering verlagen tot 150 mg om de 4 weken als ze goed onder controle waren (dat wil zeggen aanvalsvrij) gedurende 26 weken met lanadelumab-behandeling. Zeven proefpersonen in de leeftijdsgroep 6 tot 12 jaar wisselden naar 150 mg elke 4 weken tijdens behandelperiode B en één proefpersoon (ingeschreven in de leeftijdsgroep 2 tot 6 jaar) werd 6 jaar tijdens behandelperiode A en wisselde naar 150 mg om de 2 weken tijdens behandelperiode B na het doormaken van recidiverende aanvallen.

De totale blootstelling was 5,5 patiëntjaren in de groep met het doseringsschema “om de 4 weken” (leeftijdsspreiding 3,5 – 10,4 jaar) en 14,47 patiëntjaren in de groep met het doseringsschema “om de 2 weken” (leeftijdsspreiding 6 – 10,9 jaar).

Het doseringsschema van TAKHZYRO leidde in beide leeftijdsgroepen tot een vermindering in het gemiddelde HAE-aanvalspercentages vergeleken met baseline en een verhoogd percentage aanvalsvrije proefpersonen in behandelperiode A (tabel 6). Vergelijkbare resultaten werden waargenomen in de totale 52 weken durende behandelperiode.

Tabel 6. Resultaten van werkzaamheidsmetingen

Criteria	TAKHZYRO		
	150 mg om de 4 weken ^a	150 mg om de 2 weken ^a	Totaal
Behandelperiode A (26 weken)			
N	4	17	21
Aanvalspercentage bij baseline (aanvallen/maand ^b), gemiddelde (SD)	1,9 (1,0)	1,8 (1,6)	1,8 (1,5)
Aanvalspercentage tijdens de behandeling (aanvallen/maand ^b), gemiddelde (SD)	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
Aanvalsvrije proefpersonen, N (%)	3 (75,0)	14 (82,4)	17 (81,0)

^a De daadwerkelijke behandeling die in de bepaalde onderzoeksperiode is ontvangen.

^b Maand wordt gedefinieerd als 28 dagen. Aanvalspercentages bij baseline en tijdens de behandeling werden respectievelijk berekend over de 4-12 weken durende observatieperiode en de 26 weken durende behandelperiode A.

Immunogeniciteit

Antilichamen tegen het geneesmiddel werden zeer vaak gedetecteerd. Er werd geen bewijs gevonden voor de invloed van antilichamen tegen het geneesmiddel op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige doses lanadelumab is onderzocht bij patiënten met HAE. De farmacokinetiek van lanadelumab vertoonde een lineaire dosis-blootstellingsrespons met doses tot maximaal 400 mg en reproduceerbare blootstelling volgend op subcutane toediening tot maximaal 12 maanden. De absolute biologische beschikbaarheid van lanadelumab na subcutane toediening is niet vastgesteld. In de HELP-studie vertoonden patiënten die met 300 mg om de 2 weken waren behandeld een gemiddelde (SD) oppervlakte onder de curve gedurende het doseringsinterval bij steady-state ($AUC_{\tau,ss}$), maximale concentratie bij steady-state ($C_{\max,ss}$) en minimale concentratie bij steady-state ($C_{\min,ss}$) van respectievelijk 408 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ (138), 34,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (11,2) en 25,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (9,18). De verwachte tijd tot steady-stateconcentratie was ongeveer 70 dagen.

Absorptie

Na subcutane toediening is de tijd tot maximale concentratie ongeveer 5 dagen. De plaats van subcutane injectie (dij, arm of buik) en zelftoediening hadden geen invloed op de absorptie van lanadelumab.

Distributie

Het gemiddelde (SD) distributievolume van lanadelumab bij patiënten met HAE is 14,5 liter (4,53). Lanadelumab is een therapeutisch monoklonaal antilichaam waarvan wordt verwacht dat het zich niet aan plasma-eiwitten bindt.

Eliminatie

Lanadelumab heeft een gemiddelde (SD) totale lichaamsklaring van 0,0297 l/uur (0,0124) en een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 14 dagen.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen specifieke onderzoeken verricht ter evaluatie van de farmacokinetiek van lanadelumab in speciale patiëntengroepen, waaronder geslacht of zwangere vrouwen.

Uit populatiefarmacokinetische analyses bleek dat leeftijd, geslacht en ras geen betekenisvolle invloed hadden op de farmacokinetiek van lanadelumab. Lichaamsgewicht werd geïdentificeerd als een belangrijke covariant voor het beschrijven van de variabiliteit van klaring en distributievolume van lanadelumab.

Pediatrische patiënten

Na subcutane toediening van 150 mg om de 4 weken (2 tot 6 jaar) en 150 mg om de 2 weken (6 tot 12 jaar), was de algehele blootstelling (dat wil zeggen $C_{\text{avg},ss}$) aan lanadelumab vergelijkbaar met die van volwassen en adolescente (12 tot 18 jaar) patiënten die TAKHZYRO 300 mg om de 2 weken kregen (verhouding tot volwassenen varieerde van 0,8 tot 1,11).

Gestoorte nier- en leverfunctie

Aangezien monoklonale antilichamen van de IgG-klasse grotendeels via intracellulair katabolisme worden geëlimineerd, wordt niet verwacht dat een gestoorde nier- of leverfunctie invloed heeft op de klaring van lanadelumab.

In een populatiefarmacokinetische analyse had een gestoorde nierfunctie (geschatte GFR: 60 tot 89 ml/min/1,73 m² [licht, N = 98] en 30 tot 59 ml/min/1,73 m² [matig, N = 9]) bijgevolg geen invloed op de klaring of het distributievolume van lanadelumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek met herhaalde doses ter evaluatie van eenmaal per week toegediende subcutane injecties bij ratten (tot maximaal 28 dagen) en java-apen (tot maximaal 6 maanden) werd lanadelumab goed getolereerd bij doses tot en met 50 mg/kg (hoogste geteste dosis) zonder dat toxiciteit van lanadelumab in organen werd geïdentificeerd. De blootstelling aan het geneesmiddel bij java-apen volgend op 6 maanden toediening was ongeveer 23 keer groter dan de blootstelling die werd vastgesteld bij 300 mg om de 2 weken gebaseerd op AUC.

Er wordt niet verwacht dat lanadelumab directe interactie heeft met DNA of ander chromosomaal materiaal, omdat het volledig bestaat uit natuurlijk voorkomende aminozuren en geen anorganische of synthetische linkers of andere niet-eiwitdelen bevat. Er is bijgevolg geen evaluatie van de genotoxiciteit verricht.

De carcinogeniteit is niet geëvalueerd bij dieren, aangezien op basis van de bewijskracht lanadelumab wordt beschouwd als een stof met een laag risico op carcinogeniteit.

De effecten van lanadelumab op de vruchtbaarheid zijn geëvalueerd bij geslachtsrijpe java-apen. In een 13 weken durend onderzoek had subcutane toediening van lanadelumab eenmaal per week geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij doses van 10 of 50 mg/kg (hoogste geteste dosis). De blootstelling aan het geneesmiddel bij geslachtsrijpe java-apen in het vruchtbaarheidsonderzoek was ongeveer 20 en 22 maal groter dan de blootstelling die werd vastgesteld bij 300 mg om de 2 weken gebaseerd op respectievelijk C_{max} en AUC.

In de ePPND-studie vertoonden drachtige java-apen die wekelijkse doses van 10 of 50 mg/kg (hoogste geteste dosis) toegediend kregen, geen lanadelumabgerelateerde effecten op dracht en geboorte, embryofoetale ontwikkeling, overleving, groei en/of postnatale ontwikkeling van de jongen. De blootstelling aan het geneesmiddel in de ePPND-studie was ongeveer 32 maal groter dan de blootstelling vastgesteld bij 300 mg om de 2 weken gebaseerd op AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdihydraat
Citroenzuurmonohydraat
Histidine
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

TAKHZYRO 150 mg en 300 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2 jaar

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2 jaar

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in injectieflacon

2 jaar

De injectie moet worden toegediend binnen 2 uur na voorbereiding van de doseerspuit. Als het product niet onmiddellijk na voorbereiding wordt toegediend, mag de spuit in de koelkast (2 °C - 8 °C) worden bewaard, tegen licht beschermd, en binnen 8 uur worden toegediend.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 2 uur bij 25 °C en 8 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de voorbereidingswijze de risico's van microbiële verontreiniging uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -condities tijdens gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De oplossing (voorgevulde spuit, voorgevulde pen of injectieflacon) in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De oplossing (voorgevulde spuit, voorgevulde pen of injectieflacon) mag beneden 25 °C worden bewaard gedurende één periode van 14 dagen, maar niet langer dan de uiterste gebruiksdatum. TAKHZYRO mag niet opnieuw gekoeld worden bewaard na bewaring op kamertemperatuur.

Wanneer één voorgevulde spuit of voorgevulde pen uit een multiverpakking uit de koeling wordt gehaald, dienen de resterende voorgevulde spuiten of voorgevulde pennen tot later gebruik, indien nodig, weer in de koelkast te worden bewaard.

Voor de bewaarcondities na de opening van het product in de injectieflacon, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TAKHZYRO 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

1 ml oplossing in voorgevulde spuit met een bromobutylstop, een ingezette naald van 27 G x 13 mm en een harde naaldkap. TAKHZYRO is verkrijgbaar als unitverpakkingen met 1 of 2 voorgevulde spuiten en in multiverpakkingen met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde spuiten.

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2 ml oplossing in voorgevulde spuit met een bromobutylstop, een ingezette naald van 27 G x 13 mm en een harde naaldkap. TAKHZYRO is verkrijgbaar als unitverpakkingen met 1 of 2 voorgevulde spuiten en in multiverpakkingen met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde spuiten.

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

2 ml oplossing in voorgevulde spuit met een bromobutylstop, een ingezette naald van 27 G x 13 mm en een harde naaldkap in een voorgevulde pen. TAKHZYRO is verkrijgbaar als unitverpakkingen met 1 of 2 voorgevulde pennen en in multiverpakkingen met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen.

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in injectieflacon

2 ml oplossing in een injectieflacon (glas van type I) met een gecoate butylrubber stop en een aluminium afdichting met paarse flip-off-dop. TAKHZYRO is verkrijgbaar als een enkelvoudige verpakking met één injectieflacon van 2 ml en in multiverpakkingen met 2 of 6 dozen met elk 1 injectieflacon.

Elke verpakking bevat ook de volgende artikelen:

- lege spuit van 3 ml
- opzignaald voor de injectieflacon van 18 G
- injectienaald van 27 G x 13 mm

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lanadelumab wordt geleverd in voorgevulde spuiten, voorgevulde pennen en injectieflacons voor eenmalig gebruik.

Vóór gebruik moet het uiterlijk van de TAKHZYRO-oplossing visueel worden geïnspecteerd. De oplossing moet helder of lichtgeel zijn. Oplossingen die zijn verkleurd of deeltjes bevatten, mogen niet worden gebruikt.

Krachtig schudden vermijden.

Toedieningsstappen

TAKHZYRO 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Haal de voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik uit de koelkast en wacht 15 minuten alvorens te injecteren om de oplossing op kamertemperatuur te laten komen. De verzorger dient TAKHZYRO subcutaan in de buik, dij of bovenarm te injecteren (zie rubriek 4.2).

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Haal de voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik uit de koelkast en wacht 15 minuten alvorens te injecteren om de oplossing op kamertemperatuur te laten komen. Injecteer TAKHZYRO subcutaan in de buik, dij of bovenarm (zie rubriek 4.2).

Elke voorgevulde spuit is bestemd voor eenmalig gebruik. Gooi de voorgevulde spuit na de injectie weg.

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Haal de voorgevulde pen voor eenmalig gebruik uit de koelkast en wacht 30 minuten alvorens te injecteren om de oplossing op kamertemperatuur te laten komen. Injecteer TAKHZYRO subcutaan in de buik, dij of bovenarm (zie rubriek 4.2).

Elke voorgevulde pen is bestemd voor eenmalig gebruik. Gooi de voorgevulde pen na de injectie weg.

TAKHZYRO 300 mg oplossing voor injectie in injectieflacon

Zuig met een aseptische techniek de voorgeschreven dosis TAKHZYRO uit de injectieflacon op in de spuit met behulp van een naald van 18 gauge.

Vervang de naald op de spuit door een naald van 27 gauge of een andere naald die geschikt is voor subcutane injectie. Injecteer TAKHZYRO subcutaan in de buik, dij of bovenarm (zie rubriek 4.2).

Gooi de injectieflacon met ongebruikte inhoud weg.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle naalden, spuiten en pennen moeten worden weggegooid in een naaldencontainer.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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
EU/1/18/1340/010
EU/1/18/1340/011
EU/1/18/1340/012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018
Datum van laatste verlenging: 11 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.