

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık meslek mensuplarının tüm şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAKHZYRO 300 mg/2 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör, 2 mL çözelti içinde 300 mg lanadelumab* içerir.

*Lanadelumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin Hamster Over (ÇHO) hücrelerinde üretilmektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.

Çözelti renksiz ila hafif sarı renkte, berrak veya hafif opalesan görünüştedir.

Çözelti yaklaşık 6.0 pH değerine ve 300 mOsm/kg ozmolaliteye sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TAKHZYRO 12 yaş ve üstündeki hastalarda tekrar eden herediter anjiyoödem (HAÖ) ataklarının rutin olarak önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Bu tıbbi ürün, herediter anjiyoödem (HAÖ) hastalarının tedavisinde deneyimli bir doktor gözetimi altında başlanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu, 2 haftada bir 300 mg lanadelumabdır. Tedavi altında istikrarlı olarak atak görülmeyen hastalarda, özellikle kilosu da düşük ise, dozun 4 haftada bir 300 mg lanadelumaba azaltılması düşünülebilir.

TAKHZYRO akut HAÖ ataklarının tedavisinde endike değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Unutulan doz

Bir TAKHZYRO dozu unutulursa, hastaya dozlar arasında en az 10 gün olacak şekilde dozunu en kısa sürede uygulaması söylenmelidir.

Uygulama şekli:

TAKHZYRO yalnızca subkutan (SC) uygulama içindir.

Her bir TAKHZYRO kullanıma hazır enjektör tek kullanımlıktır (bkz. Bölüm 6.6).

Enjeksiyon, önerilen enjeksiyon bölgeleriyle sınırlandırılmalıdır: karın, uyluk ve üst dış kol bölgesi (bkz. Bölüm 5.2). Enjeksiyon bölgesinin dönüşümlü olarak değiştirilmesi önerilmektedir.

TAKHZYRO ancak bir sağlık mesleği mensubu tarafından SC enjeksiyon tekniği öğretildikten sonra hastalar tarafından kendi kendilerine veya bakıcıları tarafından uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği ve/veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinin lanadelumaba maruziyeti etkilemesi beklenmemektedir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

TAKHZYRO'nun 12 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşın lanadelumaba maruziyeti etkilemesi beklenmemektedir. 65 yaşından büyük hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir. Şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonu durumunda, TAKHZYRO uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Genel

TAKHZYRO akut HAÖ ataklarının tedavisi için değildir. Ani bir HAÖ atağı olması durumunda, onaylı bir kurtarma tedavisiyle bireyselleştirilmiş tedavi başlatılmalıdır. Lanadelumabın normal C1-INH aktivitesine sahip HAÖ hastalarında kullanımıyla ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Koagülasyon testiyle etkileşim

Lanadelumab ve aPTT tayini arasındaki etkileşim nedeniyle lanadelumab, aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) artırabilir. aPTT laboratuvar testinde kullanılan reaktifler kontakt sisteminde plazma kallikrein aktivasyonu yoluyla intrinsik koagülasyon başlatmaktadır. Lanadelumab ile plazma kallikrein inhibisyonu bu tayinde aPTT'yi artırabilir. TAKHZYRO ile tedavi edilen hastalarda aPTT artışlarının hiçbirisi anormal kanama olaylarıyla ilişkilendirilmemiştir. Tedavi grupları arasında uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) farkı yoktur.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir biçimde kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir özel ilaç-ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Lanadelumabın özelliklerine bağlı olarak, birlikte uygulanan tıbbi ürünlerle hiçbir farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir.

Beklendiği gibi, kurtarma tedavisi olan C1 esteraz inhibitörüyle birlikte uygulanması, lanadelumab ve C1 esteraz inhibitörünün etki mekanizmasına (EM) bağlı olarak, lanadelumab-cHMKW yanıtı üzerinde additif bir etki göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli bir veri mevcut değildir veya sınırlıdır.

Gebelik dönemi

TAKHZYRO için gebeliklerde kullanıma ilişkin klinik veri mevcut değildir veya sınırlıdır. Hayvan çalışmaları, üreme veya gelişim toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem olarak, gebelik sırasında lanadelumab kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Laktasyon dönemi

TAKHZYRO'nun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan immünoglobulinlerinin doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde anne sütüne geçtiği ve kısa süre

içinde düşük konsantrasyonlara azaldığı bilinmektedir; sonuç olarak, bu kısa dönemde emzirilen çocuklar için risk göz ardı edilmemelidir. Daha sonra, klinik ihtiyaç varsa lanadelumab emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

TAKHZYRO'nun üreme yeteneği üzerindeki etkisi insanlarda değerlendirilmemiştir. Lanadelumabın sinomolgus maymunlarında erkek veya kadın üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TAKHZYRO'nun araç veya makine kullanımı üzerindeki etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

TAKHZYRO ile ilişkili olarak en yaygın gözlemlenen (%52,4) advers reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde ağrı, eritem ve morluk dahil olmak üzere enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (ISR). Bu ISR'lerin %97'si hafif şiddetlidir ve %90'ı medyan 6 dakika süreyle başlangıçtan sonraki 1 gün içinde geçmiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu (dilde hafif ila orta dereceli prurit, rahatsızlık ve karıncalanma) gözlemlenmiştir (%1,2) (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablolı listesi

HAÖ hastası 84 gönüllünün dahil olduğu ve en az bir doz TAKHZYRO aldığı HELP çalışmasında gözlemlenen advers reaksiyonlar aşağıda özetlenmektedir.

Advers reaksiyonların sıklıkları şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Makülopapüler döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları**

Araştırmalar

Yaygın: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

* Aşırı duyarlılık şunları içermektedir: dilde prurit, rahatsızlık ve karıncalanma.

** Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları şunları içermektedir: ağrı, eritem, morarma, rahatsızlık, hematoma, hemoraji, prurit, şişme, indürasyon, parestezi, reaksiyon, sıcaklık, ödem ve kızarıklık.

İmmünojenisite

Gönüllülerin %11,9'una (10/84) lanadelumab tedavisi, tedavide ortaya çıkan anti-ilaç antikoru (AİA) gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Tüm antikor titreleri düşüktür. AİA yanıtı, AİA pozitif gönüllülerin %20'sinde (2/10) geçicidir. Lanadelumabla tedavi edilen gönüllülerin %2,4'ü (2/84) nötralizan antikorlar için pozitif sonuç vermiştir.

TAKHZYRO'ya karşı nötralizan antikorlar dahil AİA gelişiminin farmakokinetik (FK) veya farmakodinamik (FD) profilleri veya klinik yanıt olumsuz etkilemediği görülmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

TAKHZYRO'nun güvenliliği 12 ila 18 yaş arasındaki 23 gönüllüden oluşan bir alt grupta incelenmiştir. Alt grup analizinin sonuçları tüm gönüllülere ilişkin genel çalışma sonuçlarıyla tutarlıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı olgusu bildirilmemiştir. Potansiyel doz aşımı belirtileri veya semptomlarını belirlemek için bilgi mevcut değildir. Eğer semptom olursa, semptomatik tedavi önerilmektedir. Mevcut antidot bulunmamaktadır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer hematolojik ajanlar, herediter anjiyoödem için kullanılan ilaçlar

ATC kodu: B06AC05

Etki mekanizması

Lanadelumab tamamen insan, monoklonal bir antikordur (IgG1/κ-hafif zincir). Lanadelumab aktif plazma kallikrein proteolitik aktivitesini inhibe etmektedir. Plazma kallikrein aktivitesinde artış HAÖ hastalarında yüksek molekül ağırlıklı kininojenin (HMWK) ayrılmış HMWK (cHMWK) ve bradikinine proteolizi yoluyla anjiyoödem ataklarına yol açmaktadır. Lanadelumab plazma kallikrein aktivitesinde devamlı kontrol sağlamakta ve böylece HAÖ hastalarında bradikinin üretimini sınırlamaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Plazma kallikreinin konsantrasyon bağımlı inhibisyonu, cHWMK düzeylerindeki düşüşle ölçülmektedir ve HAÖ hastası gönüllülerde subkutan yoldan 4 haftada bir 150 mg, 4 haftada bir 300 mg veya 2 haftada bir 300 mg TAKHZYRO uygulamasından sonra görülmüştür.

TAKHZYRO ve cHWMK arasındaki FK-FD ilişkisi, dolaylı bir maruziyet-yanıt farmakolojik modeliyle açıklanmaktadır. cHWMK oluşum oranı, 5705 ng/mL IC₅₀ değeri ile %53,7 oranında maksimum düzeyde azaltılmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik

HELP çalışması

HELP çalışması, tip I veya tip II HAÖ hastası 125 semptomatik (115 yetişkin ve 10 adolesan) gönüllüde gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir paralel grup çalışmasıdır. Gönüllüler bazal atak oranına göre katmanlaştırılarak 26 haftalık tedavi dönemi için 3:2:2:2 oranında 4 paralel tedavi kolunun 1'ine (SC enjeksiyon ile plasebo, 4 haftada bir [q4wks] 150 mg lanadelumab, 4 haftada bir [q4wks] 300 mg lanadelumab veya 2 haftada bir [q2wks] 300 mg lanadelumab) randomize edilmiştir.

Çalışma popülasyonundaki medyan (aralık) yaş 42'dir (12 ila 73) ve 88 kadın gönüllü vardır (%70). Gönüllülerin %65'inde (81/125) bir larengeal anjiyoödem atağı öyküsü bildirilmiştir ve %56'sı (70/125) geçmişte uzun süreli profilaksi (LTP) almıştır. Çalışmanın tedavisiz döneminde, gönüllülerin %52'si ≥ 3 atak/ay deneyimlemiştir ve ortalama atak oranı 3,7 atak/aydır.

Tüm TAKHZYRO tedavi kolları Tedavi Amaçlı popülasyonda (ITT) tüm primer ve sekonder bitiş noktalarında plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama HAÖ ataklarında istatistiksel açıdan anlamlı düşüşler sağlamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Primer ve sekonder etkililik ölçümlerinin sonuçları-ITT popülasyonu

Sonlanım noktası istatistikleri ^a	Plasebo (N=41)	Lanadelumab		
		150 mg q4wks (N=28)	300 mg q4wks (N=29)	300 mg q2wks (N=27)
Primer sonlanım noktası - 0. günden 182. güne HAÖ ataklarının sayısı				
LS Ortalama (%95 GA) aylık atak oranı ^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)
Plaseboyla karşılaştırıldığında % düşüş (%95 GA) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Düzeltilmiş p değerleri ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Sekonder sonlanım noktası - 0. günden 182. güne kadar akut tedavi gerektiren HAÖ ataklarının sayısı				
LS Ortalama (%95 GA) aylık atak oranı ^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)
Plaseboyla karşılaştırıldığında % düşüş (%95 GA) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Düzeltilmiş p değerleri ^d		<0,001	<0,001	<0,001

Sekonder sonlanım noktası - 0. günden 182. güne kadar orta dereceli veya şiddetli HAÖ ataklarının sayısı				
LS Ortalama (%95 GA) aylık atak oranı ^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)
Plaseboyla karşılaştırıldığında % düşüş (%95 GA) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Düzeltilmiş p değerleri ^d		<0,001	<0,001	<0,001

Not: GA=güven aralığı; LS=en küçük kareler.

^a Sonuçlar tedavi grubu (kategorik) ve normalize bazal atak oranı (devamlı) için sabit etkiyle aşırı yayılımı hesaba katan bir Poisson regresyon modeline göredir ve gün bazında zaman logaritması için her gönüllü, tedavi döneminde modelde kaydırılmış bir değişken olarak gözlemlenmiştir.

^b Model temelli tedavi döneminde HAÖ atak oranı (atak/4 hafta).

^c Plaseboyla karşılaştırıldığında % düşüş %100'e karşılık gelmektedir * (1 hız oranı). Hız oranı, model tabanlı tedavi dönemindeki HAÖ ataklarının hızının oranıdır.

^d Çoklu testler için düzeltilmiş p değerleri.

HAÖ atak oranındaki ortalama düşüş, bazal LTP öyküsü, larengeal ataklar veya tedavisiz dönemdeki atak oranından bağımsız olarak, TAKHZYRO tedavi kolunda plaseboyla karşılaştırıldığında tutarlı biçimde daha yüksektir. Ataksız gönüllülerin yüzdesi Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. Tedavi yoluyla ataksız devam eden gönüllülerin yüzdesi

Kriterler	Plasebo	Lanadelumab		
		150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
Tedavi dönemi (0. günden 182. güne kadar, 26 hafta)				
N	41	28	29	27
Ataksız	%2	%39	%31	%44

Çalışmada son 16 hafta boyunca (70. günden 182. güne) ataksız devam eden hastaların yüzdesi 300 mg q2wks grubunda %77, plasebo grubunda ise hastaların %3'üdür.

300 mg q2wks veya q4wks alan gönüllülerin %100'ü ve 150 mg q4wks alan gönüllülerin %89'u tedavisiz dönemle karşılaştırıldığında HAÖ atak oranında en az %50 düşüşe ulaşmıştır.

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi

Tüm TAKHZYRO tedavi gruplarında Anjiyoödem Yaşam Kalitesi Anketinde (AE-QoL) toplam ve alan (işlev, halsizlik/ruh hali, korku/utanç ve beslenme) skorlarında plasebo grubu ile karşılaştırıldığında iyileşmeler gözlemlenmiştir; Tablo 3'te gösterildiği gibi, en büyük iyileşme işlev skorunda gözlemlenmiştir. 6 puanlık düşüş klinik açıdan anlamlı bir iyileşme olarak değerlendirilmektedir. AE-QoL toplam skorunda klinik açıdan anlamlı bir iyileşmeye ulaşan hastaların yüzdesi, plasebo grubunda hastaların %37'si iken, TAKHZYRO 150 mg q4wks, 300 mg q4wks ve 300 mg q2wks gruplarında sırasıyla %65 (olasılık oranı plaseboya karşı, [%95 GA]=3,2 [1,1, 9,2]), %63 (2,9 [1,1, 8,1]) ve %81'dir (7,2 [2,2, 23,4]).

Tablo 3. AE-QoL skorundaki değişim^a - HELP çalışmasında 26 haftada plaseboya karşı TAKHZYRO

26. haftada bazala göre LS ortalama deęişimi (SS)	Plasebo	Toplam TAKHZYRO
AE-QoL toplam skoru	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
İşlev skoru	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Halsizlik/Ruh hali skoru	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Korku/Utanç skoru	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Beslenme skoru	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Not: AE-QoL=Anjiyoödem Yaşam Kalitesi; LS=en küçük kareler; SS=standart sapma.

^a Düşük skor daha az engelliliğe (veya daha iyi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine) işaret etmektedir.

HELP uzatma alışması

TAKHZYRO'nun HAÖ ataklarının önlenmesinde profilaksi için uzun dönem güvenliliği ve etkililiği açık etiket HELP uzatma çalışmasında incelenmiştir.

Bu çalışmada semptomatik tip I veya tip II HAÖ hastası toplam 212 yetişkin ve adolesan gönüllüye en az bir doz lanadelumab verilmiştir; bu hastalar, HELP çalışmasından devreden 109 gönüllüyü ve 12 haftada ≥ 1 atak düzeyinde geçmiş bazal atak oranına sahip 103 yeni veya devretmeyen gönüllüyü (Faz 1b çalışmasından 19 gönüllü dahil) içermektedir. Bu gönüllülere ilk 2 dozu klinikte bir sağlık mesleği mensubundan aldıktan ve uygun eğitimi tamamladıktan sonra kendi kendilerine uygulama yapmalarına izin verilmiştir. Ara analiz etkinin bir yıla kadar tedavi boyunca devam ettiğine işaret etmektedir.

Pediyatrik popölasyon:

Avrupa İlaç Ajansı, pediyatrik popölasyonun bir veya daha fazla alt grubunda hereditör anjiyoödem ataklarının önlenmesinde lanadelumab ile yapılan çalışmaların ibraz edilme zorunluluğunu ertelemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lanadelumabın tek ve çoklu doz farmakokinetiği HAÖ hastalarında incelenmiştir.

Emilim:

SC uygulamadan sonra, maksimum konsantrasyona ulaşana kadar geçen süre yaklaşık 5 gündür. SC enjeksiyonunun yeri (uyluk, kol veya karın) ve kendi kendine uygulama yapma lanadelumabın emilimini etkilememiştir.

Subkütan uygulamadan sonra lanadelumabın mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. HELP çalışmasında, 300 mg q2wks ile tedavi edilen hastalarda kararlı durumda doz aralığında eğri altındaki alan ($EAA_{\tau,kd}$), kararlı durumdaki maksimum konsantrasyon ($C_{maks,kd}$) ve kararlı durumdaki minimum konsantrasyon ($C_{min,kd}$) ortalama (SS) sırasıyla 408 mikrogram*gün/mL (138), 34,4 mikrogram/mL (11,2) ve 25,4 mikrogram/mL'dir (0,18). Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşana kadar geçmesi beklenen süre yaklaşık 70 gündür.

Dağılım:

Lanadelumabın HAÖ hastalarındaki ortalama (SS) dağılım hacmi 14,5 litredir (4,53). Lanadelumab bir terapötik monoklonal antikordur ve plazma proteinlerine bağlanması beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Lanadelumabın ortalama (SS) toplam vücut klirensi 0,0297 L/saattir (0,0124) ve terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 14 gündür.

<u>Doğrusallık/Doğrusal</u>	<u>olmayan</u>	<u>durum:</u>
Lanadelumabın farmakokinetiği 400 mg'a kadar dozlarda doğrusal doz-maruziyet yanıtı ve 12 aya kadar sürelerde subkutan uygulamadan sonra tekrar üretilebilir maruziyet göstermiştir.		

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:

Lanadelumabın farmakokinetiğini cinsiyet, yaş, gebe kadınlar veya böbrek veya karaciğer yetmezliği varlığı dahil özel popülasyonlarda değerlendirmek için özel bir çalışma yapılmamıştır.

Popülasyon farmakokinetik analizinde, vücut ağırlığına göre düzeltme yapıldıktan sonra, lanadelumabın klirensi veya dağılım hacminde cinsiyet veya yaşın (12 ila 75) hiçbir etkisi görülmemiştir.

Vücut ağırlığının klirens değişkenliğini ortaya koyan önemli bir değişken olduğu belirlenmiş olsa da, 300 mg q2wks dozu bu endikasyon için yeterli maruziyet sağlamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

IgG monoklonal antikorları esas olarak hücreler arası katabolizma yoluyla elimine edildiği için, böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliğinin lanadelumabın klirensini etkilemesi beklenmemektedir.

Buna bağlı olarak, popülasyon farmakokinetik analizinde böbrek yetmezliğinin (tahmini GFR: 60 ila 89 ml/dk./1,73 m² [hafif, N=98] ve 30 ila 59 ml/dk./1,73 m² [orta dereceli, N=9]) lanadelumabın klirensi veya dağılım hacmi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda (28 güne kadar) ve sinomolgus maymunlarında (6 aya kadar) haftada bir kez SC enjeksiyonunun incelendiği yinelenen doz çalışmalarında, lanadelumab 50 mg/kg'a kadar dozlarda (test edilen en yüksek doz) iyi tolere edilmiştir ve hiçbir organ toksisitesi belirlenmemiştir. Sinomolgus maymunlarında 6 aylık uygulamadan sonra maruziyetler EAA'ya dayanarak 300 mg q2wks'dekine göre yaklaşık 23 kat daha yüksektir.

Lanadelumab tamamen doğal oluşumlu aminoasitlerden oluştuğu ve hiçbir inorganik veya sentetik bağlayıcılar veya başka protein olmayan kısımlar içermediği için, DNA veya diğer kromozomal materyalle doğrudan etkileşime girmesi beklenmemektedir; bu nedenle hiçbir genotoksite değerlendirmesi yapılmamıştır. Kanıt ağırlığı yaklaşımına göre lanadelumabın karsinogenisite riskinin düşük olduğu düşünüldüğünden, hayvanlarda karsinogenisite değerlendirmesi yapılmamıştır.

Lanadelumabın doğurganlık üzerindeki etkileri cinsel olgunluğa ulaşmış sinomolgus maymunlarında incelenmiştir. 13 haftalık bir çalışmada, haftada bir kez SC yoldan 10 veya 50 mg/kg (test edilen en yüksek doz) dozlarında uygulanan lanadelumabın erkek veya dişi doğurganlığı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Doğurganlık çalışmasında cinsel olgunluğa ulaşmış sinomolgus maymunlarındaki maruziyet C_{maks} ve EAA'ya göre 300 mg q2wks'de görülen maruziyetten sırasıyla yaklaşık 20 ve 22 kat daha yüksektir.

Hamile sinomolgus maymunlarına haftada bir kez 10 veya 50 mg/kg (test edilen en yüksek doz) dozlarında lanadelumab uygulanan ePPND çalışmasında, gebelik ve doğum, embriyofetal gelişim, sağkalım, büyüme ve/veya yavruların postnatal gelişimi üzerinde lanadelumabla ilgili hiçbir etki görülmemiştir. EPPND çalışmasındaki maruziyet EAA'ya göre 300 mg q2wks'de görülenden yaklaşık 32 kat daha yüksektir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum fosfat dibazik, dihidrat
Sitrik asit monohidrat
L-histidin
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Çözeltiyi ışıktan korumak için dış kutusunda saklayınız.

Kullanıma hazır enjektör içeren çözelti, raf ömrü boyunca 1 defaya mahsus olmak üzere 14 gün 25°C'nin altında saklanabilir, saklama süresi son kullanma tarihini geçmemelidir.

TAKHZYRO'yu oda sıcaklığında sakladıktan sonra buzdolabına geri koymayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İğne ve sert iğne korumasına sahip olan cam enjektör haznesi: Neopak 2.25 mL, sert iğne korumalı kilitli 27G ½ inç ince duvarlı borosilikat Tip I berrak cam enjektör haznesi, 2 mL.

Kauçuk tıpa: Flurotec ve B2-40 kaplama formülasyonu ile 1-3 mL bromobütil kauçuk tıpa.

TAKHZYRO, 1, 2 veya 6 adet (2'şer enjektör içeren 3'lü paket) kullanıma hazır enjektör içeren kutularda sunulabilir.

Tüm ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Lanadelumab tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör olarak sunulmaktadır.

Kullanmadan önce TAKHZYRO çözeltisi gözle incelenerek görüntüsüne bakılmalıdır. Çözelti renksiz veya açık sarı renkte olmalıdır. Renk bozukluğu olan veya partikül içeren çözeltiler kullanılmamalıdır.

Fazla çalkalamaktan kaçınınız.

Kullanıma hazır enjektörü buzdolabından çıkardıktan sonra, enjeksiyon öncesi çözeltinin oda sıcaklığına ulaşması için 15-30 dakika bekleyiniz. TAKHZYRO'yu karın, uyluk veya üst kol bölgesine subkutan olarak enjekte ediniz (bkz. Bölüm 4.2)

Tüm kullanıma hazır enjektörler tek kullanımlıktır. Enjeksiyon tamamlandıktan sonra kullanıma hazır enjektörü imha ediniz.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Ltd. Şti.
Levent-Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/448

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.08.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ