



TAKHZYRO™ 300 mg Injektionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAKHZYRO™ 300 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Einheit (Durchstechflasche) enthält 300 mg Lanadelumab* in 2 ml Lösung.

*Lanadelumab wird in der Ovarienzelllinie des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist farblos bis leicht gelb und erscheint klar oder leicht opaleszent.

Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 6,0 und eine Osmolarität von ca. 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TAKHZYRO wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen. Bei Patienten, die unter einer Behandlung attackenfrei sind, kann eine Dosisreduktion auf 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht.

TAKHZYRO ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosen

Wenn eine TAKHZYRO-Dosis versäumt wird, ist der Patient anzuweisen, die Injektion so schnell wie möglich nachzuholen, wobei ein Abstand zwischen den Injektionen von mindestens 10 Tagen zu gewährleisten ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist nicht zu erwarten, dass das Alter Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab hat. Für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab hat. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab oder auf das Sicherheitsprofil hat. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

TAKHZYRO ist ausschließlich zur subkutanen (s. c.) Anwendung vorgesehen.

Jede Einheit (Durchstechflasche) TAKHZYRO ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen (siehe Abschnitt 6.6).

Die Injektion ist auf die empfohlenen Injektionsstellen zu beschränken: das Abdomen, die Oberschenkel und die äußeren Oberarme (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, die Injektionsstellen turnusmäßig zu wechseln.

TAKHZYRO darf nur vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson angewendet werden, nachdem eine Schulung in der Technik zur s. c. Injektion durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe erfolgt ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von TAKHZYRO unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Allgemein

TAKHZYRO ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Bei einer trotz Behandlung auftretenden Durchbruch-HAE-Attacke ist eine individuell auf den Patienten abgestimmte Behandlung mit einer zugelassenen Bedarfsmedikation einzuleiten.

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Lanadelumab bei HAE-Patienten mit normaler C1-INH-Aktivität vor.

Beeinflussung von Gerinnungstests

Lanadelumab kann die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) aufgrund einer Wechselwirkung von Lanadelumab mit dem aPTT-Assay erhöhen. Die im aPTT-Labor test verwendeten Reagenzien initiieren durch die Aktivierung von Plasmakallikrein im Kontaktsystem die intrinsische Gerinnung. Die Hemmung von Plasma-Kallikrein durch Lanadelumab kann die aPTT in diesem Assay erhöhen. Keine der aPTT-Erhöhungen bei mit TAKHZYRO behandelten Patienten war mit anomalen unerwünschten Blutungsereignissen assoziiert. Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden keine Unterschiede im Hinblick auf die *International Normalized Ratio* (INR).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Auf der Grundlage der Merkmale von Lanadelumab sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erwarten.

Wie erwartet führt die gleichzeitige Anwendung der Bedarfsmedikation C1-Esterase-Inhibitor, basierend auf dem Wirkmechanismus von Lanadelumab und C1-Esterase-Inhibitor, zu einer additiven Wirkung auf die Lanadelumab-cHMWK-Reaktion (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lanadelumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lanadelumab in die Muttermilch übergeht. Humane IgG gehen bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über, welche kurz danach auf geringe Konzentrationen absinken; während dieses kurzen Zeitraums kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Lanadelumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn eine klinische Notwendigkeit dazu besteht.

Fertilität

Die Wirkung von Lanadelumab auf die Fertilität wurde beim Menschen nicht untersucht. Bei Java-Affen hatte Lanadelumab

keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

TAKHZYRO hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten (52,4 %) im Zusammenhang mit TAKHZYRO beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (*Injection Site Reactions*, ISR), einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle und blaue Flecken an der Injektionsstelle. Von diesen ISR waren 97 % leicht, und 90 % klangen innerhalb von 1 Tag nach Beginn ab, wobei die mediane Dauer 6 Minuten betrug.

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (leichter und mittelschwerer Pruritus, Unbehagen und Kribbeln auf der Zunge) beobachtet (1,2 %), siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die in der HELP-Studie beobachteten Nebenwirkungen zusammengefasst; in diese Studie wurden 84 Teilnehmer mit HAE aufgenommen, die mindestens eine TAKHZYRO-Dosis erhielten.

Die Häufigkeit der in der Tabelle 1 aufgelisteten unerwünschten Wirkungen ist wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von TAKHZYRO wurde an einer Untergruppe von 23 Studienteilnehmern im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht. Die Ergebnisse der Analyse der Untergruppe stimmten mit den Gesamtstudienresultaten für alle Studienteilnehmer überein.

Immunogenität

Die Behandlung mit Lanadelumab wurde mit der Bildung behandlungsbedingter Anti-Drug-Antikörper (*Anti-Drug Antibodies*, ADA) bei 11,9 % (10/84) der Studienteilnehmer in Verbindung gebracht. Alle Antikörpertiter waren niedrig. Die ADA-Reaktion war bei 20 % (2/10) der ADA-positiven Studienteilnehmer vorübergehend. 2,4 % (2/84) der mit Lanadelumab behandelten Studienteilnehmer wurden positiv auf neutralisierende Antikörper getestet.

Die Entwicklung von ADA gegen TAKHZYRO, einschließlich neutralisierender Antikörper, schien die pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Profile bzw. das klinische Ansprechen nicht negativ zu beeinflussen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Tabelle 1: Im Zusammenhang mit Lanadelumab berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	makulopapulöser Ausschlag	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle**	Sehr häufig
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig

* Überempfindlichkeit umfasst: Pruritus, Unbehagen und Kribbeln auf der Zunge.

** Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen: Schmerz, Erythem, blaue Flecken, Unbehagen, Hämatom, Blutung, Pruritus, Schwellung, Induration, Parästhesie, Reaktion, Wärmegefühl, Ödem und Ausschlag.

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. Es liegen keine Informationen zur Identifizierung möglicher Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor. Falls Symptome auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es ist kein Antidot verfügbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sonstige hämatologische Mittel, Mittel zur Behandlung des Hereditären Angioödems, ATC-Code: B06AC05

Wirkmechanismus

Lanadelumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG1/ κ -Leichtkette). Lanadelumab hemmt die proteolytische Aktivität von aktivem Plasmakallikrein. Eine erhöhte Plasmakallikrein-Aktivität führt bei Patienten mit HAE durch die Proteolyse von hochmolekularem Kininogen (HMWK), bei der gespaltenes HMWK (cHMWK) und Bradykinin entstehen, zu Angioödem-Attacken. Lanadelumab ermöglicht eine anhaltende Kontrolle der Plasmakallikrein-Aktivität und beschränkt daher die Bradykinin-Bildung bei Patienten mit HAE.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach s.c. Gabe von TAKHZYRO 150 mg alle 4 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen oder 300 mg alle 2 Wochen bei Studienteilnehmern mit HAE wurde eine konzentrationsabhängige Hemmung von Plasmakallikrein, gemessen als Reduktion der cHMWK-Spiegel, nachgewiesen.

Die PK-PD-Beziehung zwischen TAKHZYRO und cHMWK wird durch ein pharmakologi-

sches Modell der indirekten Beziehung zwischen Exposition und Reaktion beschrieben. Die Bildungsgeschwindigkeit von cHMWK wurde maximal um 53,7 % reduziert, mit einer IC_{50} von 5.705 ng/ml.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

HELP-Studie

Die HELP-Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie bei 125 Studienteilnehmern (115 Erwachsene und 10 Jugendliche) mit symptomatischem HAE Typ I oder II. Die Studienteilnehmer wurden für die 26-wöchige Behandlungsphase zu 1 von 4 parallelen Behandlungsarmen randomisiert, stratifiziert nach Attacken-Rate zum Ausgangszeitpunkt, in einem Verhältnis von 3:2:2:2 (Placebo, Lanadelumab 150 mg alle 4 Wochen [q4wks], Lanadelumab 300 mg alle 4 Wochen [q4wks] oder Lanadelumab 300 mg alle 2 Wochen [q2wks] mittels s.c. Injektion).

Das mediane (Bereich) Alter der Studienpopulation betrug 42 (12 bis 73) Jahre, wobei 88 Studienteilnehmer (70 %) weiblich waren. Bei 65 % (81/125) der Studienteilnehmer wurden laryngeale Angioödem-Attacken in der Anamnese berichtet, und 56 % (70/125) hatten zuvor eine Langzeitprophylaxe erhalten. Während der Einleitungsphase der Studie betrug die mittlere Attacken-Rate 3,7 Attacken/Monat, wobei 52 % (65/125) der Studienteilnehmer ≥ 3 Attacken/Monat erlitten.

Alle TAKHZYRO-Behandlungsarme erreichten im Vergleich zu Placebo für alle primären und sekundären Endpunkte in der *Intention-to-treat* (ITT)-Population statistisch signifikante Reduktionen der mittleren Rate der HAE-Attacken (Tabelle 2 auf Seite 3).

Die mittlere Reduktion der Rate von HAE-Attacken war in allen TAKHZYRO-Behandlungsarmen beständig höher als bei Placebo, und zwar unabhängig von folgenden Faktoren zum Ausgangszeitpunkt: Langzeitprophylaxe in der Anamnese, laryngeale Attacken oder Attacken-Rate während der Einleitungsphase. Der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer, bei denen keine Attacken auftraten, ist in Tabelle 3 auf Seite 3 angegeben.



TAKHZYRO™ 300 mg Injektionslösung

Tabelle 2. Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte – ITT-Population

Endpunktstatistik ^a	Placebo (N = 41)	Lanadelumab		
		150 mg q4wks (N = 28)	300 mg q4wks (N = 29)	300 mg q2wks (N = 27)
Primärer Endpunkt – Anzahl der HAE-Attacken von Tag 0 bis Tag 182				
Mittlere (95%-KI) monatliche Attacken-Rate (LS) ^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)
%-Reduktion im Verhältnis zu Placebo (95%-KI) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Adjustierte p-Werte ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Sekundärer Endpunkt – Anzahl der HAE-Attacken, die eine akute Behandlung erforderten, von Tag 0 bis Tag 182				
Mittlere (95%-KI) monatliche Attacken-Rate (LS) ^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)
%-Reduktion im Verhältnis zu Placebo (95%-KI) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Adjustierte p-Werte ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Sekundärer Endpunkt – Anzahl der mittelschweren oder schweren HAE-Attacken von Tag 0 bis Tag 182				
Mittlere (95%-KI) monatliche Attacken-Rate (LS) ^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)
%-Reduktion im Verhältnis zu Placebo (95%-KI) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Adjustierte p-Werte ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Hinweis: KI = Konfidenzintervall; LS = kleinste Quadrate.

- ^a Die Ergebnisse stammen aus einem Poisson-Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Überdispersion mit festen Effekten für Behandlungsgruppe (kategorisch) und normalisierte Attacken-Rate zum Ausgangszeitpunkt (kontinuierlich) und dem Logarithmus der Zeit in Tagen, an denen jeder Studienteilnehmer während der Behandlungsphase beobachtet wurde, als Offset-Variable im Modell.
- ^b Modellbasierte Rate von HAE-Attacken in der Behandlungsphase (Attacken/4 Wochen).
- ^c %-Reduktion im Verhältnis zu Placebo entspricht 100 % × (1-Ratenverhältnis). Das Ratenverhältnis ist das Verhältnis der modellbasierten Raten von HAE-Attacken in der Behandlungsphase.
- ^d Adjustierte p-Werte für Mehrfachtests.

Tabelle 3. Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer, bei denen während der gesamten Behandlung keine Attacken auftraten

Kriterien	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182, 26 Wochen)				
n	41	28	29	27
Keine Attacken	2 %	39 %	31 %	44 %

Tabelle 4. Veränderung des AE-QoL-Score^a – Placebo vs. TAKHZYRO in Woche 26 in der HELP-Studie

Mittlere Veränderung, LS (SD) gegenüber Baseline in Woche 26	Placebo	TAKHZYRO gesamt
AE-QoL-Gesamtscore	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Funktionsfähigkeit-Score	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Erschöpfung/Gemütslage-Score	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Ängste/Schamgefühl-Score	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Ernährung-Score	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Hinweis: AE-QoL = *Angioedema Quality of Life*-Fragebogen; LS = kleinste Quadrate; SD = Standardabweichung.

- ^a Niedrigere Scores stehen für eine geringere Beeinträchtigung (oder eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Der prozentuale Anteil der Patienten, die während der letzten 16 Wochen (Tag 70 bis Tag 182) der Studie keine Attacken hatten, betrug in der Gruppe mit 300 mg alle zwei Wochen 77 %, verglichen mit 3 % der Patienten in der Placebogruppe.

100 % der Studienteilnehmer unter 300 mg alle zwei Wochen oder alle vier Wochen und 89 % unter 150 mg alle vier Wochen erreichten im Vergleich zur Einleitungsphase mindestens eine 50%ige Reduktion der HAE-Attacken-Rate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In allen TAKHZYRO-Behandlungsgruppen wurde eine Verbesserung der Punktwerte (Scores) im *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten mit Angioödem, AE-QoL), sowohl im Hinblick auf die Gesamtpunktzahl als auch auf die einzelnen Domänen (Funktionsfähigkeit, Erschöpfung/Gemütslage, Ängste/Schamgefühl und Ernährung), im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet; die größte Verbesserung wurde im Score „Funktionsfähigkeit“ beobachtet, wie in Tabelle 4 gezeigt. Eine Reduktion von 6 Punkten gilt als klinisch bedeutsame Verbesserung. Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine klinisch bedeutsame Verbesserung des AE-QoL-Gesamtscore erreichten, betrug in den TAKHZYRO-Gruppen 150 mg alle vier Wochen, 300 mg alle vier Wochen und 300 mg alle zwei Wochen 65 % (Chancenverhältnis vs. Placebo, [95%-KI] = 3,2 [1,1; 9,2]), 63 % (2,9 [1,1; 8,1]) bzw. 81 % (7,2 [2,2; 23,4]), verglichen mit 37 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Erweiterungsstudie zu HELP

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von TAKHZYRO zur Prophylaxe von HAE-Attacken wurde in einer offenen Erweiterungsstudie zu HELP untersucht.

Insgesamt 212 erwachsene und jugendliche Studienteilnehmer mit symptomatischem HAE Typ I oder Typ II erhielten in dieser Studie mindestens eine Dosis Lanadelumab, einschließlich 109 Studienteilnehmer, die aus der HELP-Studie übernommen wurden, sowie 103 neue oder nicht-übernommene Studienteilnehmer (einschließlich 19 Studienteilnehmer aus der Phase-1b-Studie), die zum Ausgangszeitpunkt eine Attacken-Rate in der Anamnese von ≥ 1 Attacke pro 12 Wochen aufwiesen. Die Studienteilnehmer durften mit der Selbstinjektion beginnen, nachdem sie die ersten 2 Dosen von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe in der Klinik erhalten sowie eine entsprechende Schulung abgeschlossen hatten. Eine Zwischenanalyse deutet darauf hin, dass die Wirkung während einer einjährigen Behandlungsdauer aufrechterhalten wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TAKHZYRO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Vorbeugung von Attacken des hereditären Angioödems gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Lanadelumab bei einfacher und mehrfacher Dosisgabe wurde bei Patienten mit HAE untersucht. Die Pharmakokinetik von Lanadelumab zeigte bei Dosen von bis zu 400 mg ein lineares Verhältnis zwischen Dosis und Exposition sowie eine reproduzierbare Exposition nach subkutaner Gabe über bis zu 12 Monate. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lanadelumab nach subkutaner Gabe wurde nicht bestimmt. In der HELP-Studie wiesen mit 300 mg alle zwei Wochen behandelte Patienten eine mittlere (SD) Fläche unter der Kurve über das Dosierungsintervall hinweg im Steady-State ($AUC_{0-24,ss}$), eine maximale Konzentration im Steady-State ($C_{max,ss}$) und eine minimale Konzentration im Steady-State ($C_{min,ss}$) von 408 $\mu\text{g}\cdot\text{Tag}/\text{ml}$ (138), 34,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (11,2) bzw. 25,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (9,18) auf. Die erwartete Dauer bis zum Erreichen der Steady-State-Konzentration betrug ca. 70 Tage.

Resorption

Nach s. c. Anwendung beträgt die Zeit bis zur maximalen Konzentration ca. 5 Tage. Die Stelle der s. c. Injektion (Oberschenkel, Arm oder Abdomen) sowie die Selbstinjektion hatten keine Auswirkungen auf die Resorption von Lanadelumab.

Verteilung

Das mittlere (SD) Verteilungsvolumen von Lanadelumab bei Patienten mit HAE beträgt 14,5 Liter (4,53). Lanadelumab ist ein therapeutischer monoklonaler Antikörper, und es wird nicht davon ausgegangen, dass er an Plasmaproteine bindet.

Elimination

Lanadelumab hat eine mittlere (SD) Gesamtkörper-Clearance von 0,0297 l/h (0,0124) und eine terminale Eliminationshalbwertszeit von ca. 14 Tagen.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Lanadelumab bei besonderen Patientengruppen wie Geschlecht, Alter, Schwangeren oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt.

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse war, nach Bereinigung um das Körpergewicht, kein Einfluss von Geschlecht oder Alter (12 Jahre bis 75 Jahre) auf die Clearance oder das Verteilungsvolumen von Lanadelumab ersichtlich.

Zwar wurde das Körpergewicht als wichtige Kovariate zur Beschreibung der Variabilität der Clearance identifiziert, jedoch war durch das Dosisschema 300 mg alle zwei Wochen eine ausreichende Exposition für das Anwendungsgebiet gewährleistet (siehe Abschnitt 5.1).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Da monoklonale IgG-Antikörper hauptsächlich über den intrazellulären Stoffabbau eliminiert werden, ist nicht davon auszugehen, dass eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung Einfluss auf die Clearance von Lanadelumab hat.

Dementsprechend hatte in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse eine Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeru-

läre Filtrationsrate [GFR]: 60 bis 89 ml/min/1,73 m² [leicht, N = 98] und 30 bis 59 ml/min/1,73 m² [mittelschwer, N = 9]) keine Auswirkungen auf die Clearance oder das Verteilungsvolumen von Lanadelumab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien mit wiederholter Dosisgabe zur Bewertung einer einmal wöchentlichen s. c. Injektion bei Ratten (bis zu 28 Tage) und Java-Affen (bis zu 6 Monate) wurde Lanadelumab in Dosen von bis zu 50 mg/kg (höchste getestete Dosis) gut vertragen, ohne dass von Toxizität betroffene Organe identifiziert wurden. Die Expositionen bei Java-Affen nach 6-monatiger Gabe waren ca. 23-mal höher als jene, die beim Dosisschema 300 mg alle zwei Wochen basierend auf der AUC festgestellt wurden.

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Lanadelumab direkt in Interaktion mit DNA oder anderem Chromosomenmaterial tritt, da es vollständig aus natürlich vorkommenden Aminosäuren besteht und keine anorganischen oder synthetischen Linker oder anderen Nicht-Protein-Anteile enthält; daher wurde keine Untersuchung der Genotoxizität durchgeführt.

Die Karzinogenität wurde nicht an Tieren untersucht, da man der Auffassung ist, dass Lanadelumab basierend auf dem „evidenzbasierten Bewertungsansatz“ (*Weight of Evidence*) ein geringes Karzinogenitätsrisiko aufweist.

Die Auswirkungen von Lanadelumab auf die Fertilität wurden an geschlechtsreifen Java-Affen untersucht. Im Rahmen einer 13-wöchigen Studie hatte die einmal wöchentliche s. c. Anwendung von Lanadelumab in Dosen von 10 oder 50 mg/kg (höchste getestete Dosis) keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität. Die Expositionen bei den geschlechtsreifen Java-Affen in der Fertilitätsstudie waren ca. 20- und 22-mal höher als jene, die beim Dosierungsschema 300 mg alle zwei Wochen basierend auf der C_{max} bzw. der AUC festgestellt wurden.

In der ePPND-Studie an trächtigen Java-Affen, denen einmal wöchentlich Dosen von 10 mg/kg oder 50 mg/kg (höchste getestete Dosis) gegeben wurden, wurden keine durch Lanadelumab bedingten Auswirkungen auf die Trächtigkeit und den Geburtsvorgang, die embryofetale Entwicklung, das Überleben, das Wachstum und/oder die postnatale Entwicklung der Nachkommen beobachtet. Die Expositionen in der ePPND-Studie waren ca. 32-mal höher als jene, die beim Dosisschema 300 mg alle zwei Wochen basierend auf der AUC festgestellt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat-Dihydrat
Citronensäure-Monohydrat
Histidin
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche
2 Jahre

Die Injektion sollte innerhalb von 2 Stunden nach Vorbereitung der Applikationsspritze angewendet werden. Wenn die Anwendung nicht unmittelbar nach der Vorbereitung erfolgt, kann die Spritze im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lichtgeschützt aufbewahrt und innerhalb von 8 Stunden angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von 2 Stunden bei 25 °C sowie für einen Zeitraum von 8 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, durch die Zubereitungsmethode werden die Risiken einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen. Sollte es nicht umgehend verwendet werden, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Lösung (Durchstechflasche) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lösung (Durchstechflasche) kann für eine einmalige Zeitdauer von 14 Tagen unterhalb von 25 °C aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus. Bewahren Sie TAKHZYRO nach der Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht wieder im Kühlschrank auf.

Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Präparats in der Durchstechflasche, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche

2 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem beschichteten Butylkautschukstopfen mit Aluminiumsiegel und violettfarbener Flip-off-Kappe. TAKHZYRO ist als Einzelpackung mit einer 2-ml-Durchstechflasche und als Bündelpackung zu 2 bzw. 6 Kartons, die jeweils eine Durchstechflasche enthalten, erhältlich.

Jede Einzelpackung enthält außerdem Folgendes:

- Eine leere 3-ml-Spritze
- Eine 18-G-Aufziehkanüle zur Entnahme aus der Durchstechflasche
- Eine 27 G x 13 mm-Injektionskanüle

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lanadelumab ist in Einweg-Durchstechflaschen erhältlich.

Vor der Anwendung ist das Aussehen der TAKHZYRO-Lösung visuell zu überprüfen. Die Lösung sollte klar oder leicht gelb sein. Lösungen, die verfärbt sind oder Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden. Kräftiges Schütteln vermeiden.

Anwendungsschritte

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Die verschriebene TAKHZYRO-Dosis unter Anwendung aseptischer Verfahren aus der Durchstechflasche mithilfe einer 18-G-Aufziehkanüle in die Spritze aufziehen.

Die Kanüle auf der Spritze durch eine 27-G-Injektionskanüle oder eine andere für die s. c. Injektion geeignete Kanüle austauschen. TAKHZYRO subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injizieren (siehe Abschnitt 4.2).

Die Durchstechflasche mit nicht verbrauchtem Inhalt entsorgen.

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

Alle Kanülen und Spritzen sind in einem durchstichsicheren Behälter für spitze Gegenstände zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 & 3 Miesian Plaza
50–58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irland
Tel.: + 80066838470
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/18/1340/001
EU/1/18/1340/002
EU/1/18/1340/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22. November 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt