

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

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

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TAKHZYRO je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 12 let a starších.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

#### Dávkování

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

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

### *Vynechané dávky*

Pacient má být poučen, aby v případě vynechání dávky přípravku TAKHZYRO aplikoval dávku co nejdříve a zároveň zajistil, že mezi dávkami uplyne alespoň 10 dnů.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku TAKHZYRO u dětí mladších 12 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

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

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

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

Přípravek TAKHZYRO si může aplikovat pacient sám nebo může být aplikován pečovatelem, a to pouze po proškolení zdravotnickým pracovníkem ohledně techniky subkutánní injekce.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

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

#### Hypersenzitivní reakce

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

## Obecné

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

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

## Interference s testem koagulace

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

## Obsah sodíku

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

### Tabulka nežádoucích účinků

Tabulka 1 shrnuje nežádoucí účinky pozorované ve studii HELP, která zahrnovala 84 subjektů s HAE, kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku TAKHZYRO.

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

### **Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s lanadelumabem**

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

\*Hypersenzitivita zahrnuje: pruritus, nepohodlí a brnění jazyka.

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

### Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku TAKHZYRO byla hodnocena v podskupině 23 subjektů ve věku od 12 do  $< 18$  let. Výsledky analýzy podskupiny byly v souladu s celkovými výsledky studie u všech subjektů.

### Imunogenita

Léčba lanadelumabem byla spojena s rozvojem protilátek proti lékům (ADA) vznikajících při léčbě u 11,9 % (10/84) subjektů. Všechny titry protilátek byly nízké. Odpověď ADA byla přechodná u 20 % (2/10) subjektů, kteří byli pozitivní na ADA. 2,4 % (2/84) subjektů léčených lanadelumabem bylo pozitivně testováno na neutralizační protilátky.

Rozvoj ADA včetně neutralizačních protilátek proti přípravku TAKHZYRO nevykazoval nežádoucí vliv na farmakokinetické (PK) a farmakodynamické (PD) profily nebo klinickou odpověď.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

Inhibice plazmatického kalikreinu závislá na koncentraci, měřená jako snížení hladin cHMWK, byla prokázána po s.c. podávání přípravku TAKHZYRO 150 mg každé 4 týdny, 300 mg každé 4 týdny nebo 300 mg každé 2 týdny u subjektů s HAE.

PK-PD vztah mezi přípravkem TAKHZYRO a cHMWK je popsán farmakologickým modelem nepřímé expoziční odezvy. Rychlost tvorby cHMWK byla maximálně snížena o 53,7 %, s IC<sub>50</sub> ve výši 5705 ng/ml.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Studie HELP*

Studie HELP byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami u 125 (115 dospělých a 10 dospívajících) subjektů se symptomatickým HAE typu I nebo II. Subjekty byly randomizovány do 1 ze 4 paralelních léčebných ramen, stratifikovaných podle četnosti atak ve výchozím stavu v poměru 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg každé 4 týdny [q4wks], lanadelumab 300 mg každé 4 týdny [q4wks] nebo lanadelumab 300 mg každé 2 týdny [q2wks] s.c. injekcí) na léčebné období 26 týdnů.

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

Všechna léčebná ramena užívající přípravek TAKHZYRO vykazovala statisticky významné snížení střední míry četnosti atak HAE ve srovnání s placebem ve všech primárních a sekundárních cílových parametrech v populaci zařazené do studie (ITT) (tabulka 2).

**Tabulka 2. Výsledky primárních a sekundárních ukazatelů účinnosti – populace ITT**

Statistika cílových parametrů <sup>a</sup>	Placebo (n=41)	Lanadelumab		
		150 mg q4wks (n=28)	300 mg q4wks (n=29)	300 mg q2wks (n=27)
<b>Primární cílový parametr – počet atak HAE ode dne 0 do 182</b>				
LS průměr (95% CI) četnosti atak za měsíc <sup>b</sup>	1,97 (1,64; 2,36)	0,48 (0,31; 0,73)	0,53 (0,36; 0,77)	0,26 (0,14; 0,46)
% snížení vzhledem k placebu (95% CI) <sup>c</sup>		76 (61; 85)	73 (59; 82)	87 (76; 93)
Upravené hodnoty p <sup>d</sup>		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Sekundární cílový parametr – počet atak HAE vyžadujících akutní léčbu ode dne 0 do 182</b>				
LS průměr (95% CI) četnosti atak za měsíc <sup>b</sup>	1,64 (1,34; 2,00)	0,31 (0,18; 0,53)	0,42 (0,28; 0,65)	0,21 (0,11; 0,40)
% snížení vzhledem k placebu (95% CI) <sup>c</sup>		81 (66; 89)	74 (59; 84)	87 (75; 93)
Upravené hodnoty p <sup>d</sup>		<0,001	<0,001	<0,001
<b>Sekundární cílový parametr – počet mírných nebo závažných atak HAE ode dne 0 do 182</b>				
LS průměr (95% CI) četnosti atak za měsíc <sup>b</sup>	1,22 (0,97; 1,52)	0,36 (0,22; 0,58)	0,32 (0,20; 0,53)	0,20 (0,11; 0,39)
% snížení vzhledem k placebu (95% CI) <sup>c</sup>		70 (50; 83)	73 (54; 84)	83 (67; 92)
Upravené hodnoty p <sup>d</sup>		<0,001	<0,001	<0,001

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

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

<sup>b</sup> Četnost atak HAE během léčebného období na základě modelu (atomy/4 týdny).

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

<sup>d</sup> Upravené p-hodnoty pro více testů.

Průměrné snížení četnosti atak HAE bylo konzistentně vyšší v léčebných ramenech užívajících přípravek TAKHZYRO oproti placebu bez ohledu na anamnézu LTP, laryngeálních atak nebo četnost atak během počátečního období. Procento subjektů, které byly bez atak, je uvedeno v tabulce 3.

**Tabulka 3. Procento subjektů, které byly během období léčby bez atak**

Kritéria	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg q4wks	300 mg q4wks	300 mg q2wks
<b>Léčebné období (den 0 až den 182, 26 týdnů)</b>				
n	41	28	29	27
Bez atak	2 %	39 %	31 %	44 %

Procento pacientů, kteří byli bez atak po dobu uplynulých 16 týdnů (den 70 až den 182), bylo 77 % ve skupině 300 mg q2wks, v porovnání se 3 % pacientů ve skupině užívající placebo.

100 % subjektů užívajících 300 mg q2wks nebo q4wks a 89 % užívajících 150 mg q4wks dosáhlo nejméně 50% snížení míry atak HAE oproti počátečnímu období.

#### *Kvalita života související se zdravím*

Ve všech skupinách léčených přípravkem TAKHZYRO bylo pozorováno zlepšení celkového skóre a doménového skóre (fungování, únava/nálada, strach/stud a výživa) v dotazníku kvality života s angioedémem (AE-QoL) v porovnání se skupinou užívající placebo; největší zlepšení bylo pozorováno ve skóre fungování, jak ukazuje tabulka 4. Za klinicky významné zlepšení se považuje snížení o 6 bodů. Procento pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení celkového skóre v dotazníku AE-QoL, bylo 65 % (poměr šancí vs. placebo, [95% CI]= 3,2 [1,1; 9,2]), 63 % (2,9 [1,1; 8,1]) a 81 % (7,2 [2,2; 23,4]) ve skupinách užívajících přípravek TAKHZYRO 150 mg q4wks, 300 mg q4wks a 300 mg q2wks v uvedeném pořadí, oproti 37 % u pacientů ve skupině užívající placebo.

**Tabulka 4 Změna skóre<sup>a</sup> v dotazníku AE-QoL – placebo vs. TAKHZYRO v týdnu 26 ve studii HELP.**

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

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

<sup>a</sup> Nižší skóre znamená nižší zhoršení (neboli lepší kvalitu života související se zdravím).

#### *Prodloužená studie HELP*

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku TAKHZYRO pro profylaxi k prevenci atak HAE byla hodnocena v otevřené prodloužené studii HELP.

V této studii dostalo celkem 212 dospělých a dospívajících pacientů se symptomatickým HAE typu I nebo II alespoň jednu dávku lanadelumabu, včetně 109 subjektů, které přešly ze studie HELP, a 103 nových subjektů nebo subjektů, které nepřešly ze studie HELP (včetně 19 subjektů ze studie fáze 1b) a kteří měli historickou výchozí četnost atak  $\geq 1$  ataka za 12 týdnů. Po aplikaci prvních 2 dávek zdravotnickým pracovníkem na klinice a absolvování příslušného školení si subjekty mohly začít aplikovat dávky samostatně. Prozatímní analýza ukazuje, že účinek trval po dobu až jednoho roku léčby.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TAKHZYRO u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při prevenci atak hereditárního angioedému.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

U pacientů s HAE byla zkoumána farmakokinetika jedné dávky a více dávek lanadelumabu. Farmakokinetika lanadelumabu prokázala lineární odpověď na expozici dávce při dávkách do 400 mg a reprodukovatelnou expozici po subkutánním podání po dobu až 12 měsíců. Absolutní biologická dostupnost lanadelumabu po subkutánním podání nebyla stanovena. Ve studii HELP vykazovali pacienti léčení dávkou 300 mg q2wks průměrnou (SD) oblast pod křivkou v intervalu dávkování v ustáleném stavu ( $AUC_{tau,ss}$ ), maximální koncentraci v ustáleném stavu ( $C_{max,ss}$ ) a minimální koncentraci v ustáleném stavu ( $C_{min,ss}$ ) 408  $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$  (138), 34,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (11,2) a 25,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (9,18) v uvedeném pořadí. Předpokládaný čas k dosažení koncentrace ve stabilním stavu byl přibližně 70 dní.

### Absorpce

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

### Distribuce

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

### Eliminace

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

### Zvláštní populace

Nebyly provedeny žádné speciální studie k hodnocení farmakokinetiky lanadelumabu u speciálních populací pacientů, včetně dělení podle pohlaví, věku, u těhotných žen nebo při existenci poškození ledvin nebo jater.

Při farmakokinetické analýze populace nebyl po provedení korekce tělesné hmotnosti patrný žádný vliv pohlaví nebo věku (12 až 75 let) na clearance nebo distribuční objem lanadelumabu.

Tělesná hmotnost byla sice identifikována jako důležitá kovariance popisující variabilitu clearance, ale režim dávky 300 mg q2wks poskytl dostatečnou expozici pro indikaci (viz bod 5.1).

### Porucha funkce ledvin a jater

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



V souladu s tím při farmakokinetické analýze populace neměla porucha funkce ledvin (odhad GFR: 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [lehká, n=98] a 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [středně těžká, n=9]) žádný vliv na clearance nebo distribuční objem lanadelumabu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích s opakovanou dávkou, které hodnotily jednou týdně aplikovanou s.c. injekci u potkanů (až do 28 dnů) a makaků jávských (až do 6 měsíců), byl lanadelumab dobře tolerován v dávkách až do 50 mg/kg včetně (nejvyšší testovaná dávka), aniž by byly identifikovány jakékoli orgány s toxicitou. Expozice u makaků jávských po 6 měsících podávání byly dle AUC přibližně 23krát vyšší, než bylo zaznamenáno u 300 mg q2wks.

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

Účinky lanadelumabu na plodnost byly hodnoceny u pohlavně dospělých makaků jávských. V 13týdenní studii nemělo s.c. podávání lanadelumabu v dávkách 10 nebo 50 mg/kg (nejvyšší testovaná dávka) žádný vliv na plodnost samců ani samic. Ve studii plodnosti byly expoziční u pohlavně dospělých makaků jávských na základě C<sub>max</sub> přibližně 20krát a AUC přibližně 22krát vyšší, než bylo zaznamenáno při 300 mg q2wks.

Ve studii ePPND u březích makaků jávských, kterým byla jednou týdně podávána dávka 10 nebo 50 mg/kg (nejvyšší testovaná dávka), se v souvislosti s lanadelumabem nevyskytly žádné účinky na březost a porod, embryofetální vývoj, přežití, růst a/nebo postnatální vývoj potomků. Expozice ve studii ePPND byly dle AUC přibližně 32krát vyšší, než bylo zaznamenáno u 300 mg q2wks.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

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

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v injekční lahvičce  
2 roky

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

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 2 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 8 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob přípravy nevyvolá riziko mikrobiologické kontaminace. Pokud není

použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

#### TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce 2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v injekční lahvičce

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

Každé balení obsahuje také následující položky:

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

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Lanadelumab se dodává v jednorázových injekčních lahvičkách nebo předplněných injekčních stříkačkách.

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

Vyhněte se silnému promíchávání.

## Kroky při aplikaci

### TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v injekční lahvičce

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

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

Injekční lahvičku s případným nepoužitým obsahem zlikvidujte.

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

Po vyjmutí předplněné injekční lahvičky z chladničky vyčkejte 15–30 minut před aplikací injekce, aby roztok dosáhl pokojové teploty. Přípravek TAKHZYRO aplikujte subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže (viz bod 4.2).

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

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

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 3 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublín 2  
Irsko  
Tel: +800 66838470  
E-mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/18/1340/001  
EU/1/18/1340/002  
EU/1/18/1340/003  
EU/1/18/1340/004  
EU/1/18/1340/005  
EU/1/18/1340/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. listopadu 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

09/2021

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