

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TAKHZYRO 300 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena šprica sadrži 300 mg lanadelumaba* u 2 ml rastvora.

*Lanadelumab je proizveden u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Rastvor je bezbojan do blago žut, bistar ili blago opalescentan.

Rastvor ima pH od približno 6,0 i osmolalnost od približno 300 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

TAKHZYRO je indiciran za rutinsku prevenciju ponavljajućih napadaja hereditarnog angioedema (HAE) u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ovim lijekom treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hereditarnim angioedemom (HAE).

Doziranje

Preporučena početna doza iznosi 300 mg lanadelumaba svaka 2 tjedna. U bolesnika koji su uz terapiju postojano bez napadaja može se razmotriti smanjenje doze lanadelumaba na 300 mg svaka 4 tjedna, a osobito u bolesnika male tjelesne težine.

Prekid terapije potrebno je razmotriti u bolesnika s HAE-om i normalnom aktivnosti inhibitora C1 esteraze (nC1 INH) koji su pokazali nedovoljno smanjenje napadaja nakon 3 mjeseca terapije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

TAKHZYRO nije namijenjen za liječenje akutnih napadaja HAE-a (vidjeti dio 4.4).

Propuštene doze

U slučaju propuštene doze lijeka TAKHZYRO bolesniku je potrebno savjetovati da dozu primijeni što prije, s tim da razmak između doza mora biti najmanje 10 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne očekuje se da će dob utjecati na izloženost lanadelumabu. U bolesnika starijih od 65 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na izloženost lanadelumabu. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na izloženost lanadelumabu ili na njegov profil sigurnosti. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka TAKHZYRO u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

TAKHZYRO je namijenjen samo za supkutanu (s.c.) primjenu.

Jedna jedinica (bočica ili napunjena štrcaljka) lijeka TAKHZYRO namijenjena je samo za jednokratnu upotrebu (vidjeti dio 6.6).

Primjenu injekcije treba ograničiti na preporučena mjesta: abdomen, bedra i vanjske dijelove nadlaktica (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se mijenjati mjesta primjene injekcije.

TAKHZYRO može bolesnik dati sam sebi ili ga bolesniku može dati njegovatelj, ali tek nakon uvježbavanja tehnike davanja supkutane injekcije koje provede zdravstveni radnik.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti

Primijećene su reakcije preosjetljivosti. U slučaju teške reakcije preosjetljivosti, primjenu lijeka TAKHZYRO mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje.

Općenito

TAKHZYRO nije namijenjen za liječenje akutnih napadaja HAE-a. U slučaju probojnog napadaja HAE-a, potrebno je započeti individualizirano liječenje odobrenim lijekom za hitno ublažavanje simptoma.

Klinički podaci o primjeni lanadelumaba u bolesnika s HAE-om i normalnom aktivnosti proteina C1 INH su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Ne očekuje se da će bolesnici s HAE-om i normalnom aktivnosti C1-INH s mutacijama koje nisu povezane s putom sustava kalikreina i kinina (engl. kallikrein kinin system, KKS) imati odgovor na TAKHZYRO. Ako je dostupno, preporučeno je provesti genetsko ispitivanje prema aktualnim smjernicama za HAE te prekinuti liječenje ako klinički odgovor ne bude opažen (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Interferencija s testom koagulacije

Lanadelumab može produljiti aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) zbog interakcije lanadelumaba i aPTT testa. Reagensi koji se koriste u laboratorijskom testu aPTT-a pokreću intrinzičnu koagulaciju aktivacijom plazmatskog kalikreina u kontaktnom sustavu. Inhibicija plazmatskog kalikreina lanadelumabom može produljiti aPTT u ovom testu. Nijedno produljenje aPTT-a u bolesnika liječenih lijekom TAKHZYRO nije bilo povezano sa štetnim događajima abnormalnog krvarenja. Između terapijskih skupina nije bilo razlike u međunarodnom normaliziranom omjeru (INR).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki ili bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija lijekova. Na temelju karakteristika lanadelumaba, ne očekuju se farmakokinetičke interakcije s istodobno primijenjenim lijekovima.

Kako je i očekivano, istodobna primjena lijeka za hitno ublažavanje simptoma, inhibitora C1-esteraze, rezultira aditivnim učinkom na odgovor lanadelumab-cHMWK na temelju mehanizma djelovanja lanadelumaba i inhibitora C1-esteraze (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lanadelumaba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reproduktivnu ili razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza preporučuje se izbjegavati primjenu lanadelumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lanadelumab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski IgG-ovi izlučuju u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja, što se kasnije ubrzo smanji na niske koncentracije; posljedično tomu, tijekom toga kratkog razdoblja rizik za dojenče ne može se isključiti. Poslije toga, lanadelumab se može primjenjivati za vrijeme dojenja ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Učinak lanadelumaba na plodnost nije procjenjivan u ljudi. Lanadelumab nije imao učinka na mušku ili žensku plodnost u makaki majmuna (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TAKHZYRO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće (52,4%) primijećene nuspojave povezane s lijekom TAKHZYRO bile su reakcije na mjestu primjene injekcije uključujući bol na mjestu primjene injekcije, eritem i modricu na mjestu primjene injekcije. Od tih reakcija, 97% bilo je blagog intenziteta i 90% se povuklo unutar 1 dana poslije početka s medijanom trajanja od 6 minuta.

Primijećena je (1,2%) i reakcija preosjetljivosti (blagi i umjereni pruritus, nelagoda i trnci u jeziku), vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 sažeto prikazuje nuspojave primijećene u ispitivanju HELP u kojem je sudjelovalo 84 ispitanika s HAE-om koji su primili najmanje jednu dozu lijeka TAKHZYRO.

Učestalost nuspojava navedenih u tablici 1 definirana je na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1: Nuspojave prijavljene uz lanadelumab

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost*	često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	makulopapularni osip	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene injekcije**	vrlo često
Pretrage	povišena alanin aminotransferaza	često
	povišena aspartat aminotransferaza	često

*Preosjetljivost uključuje: pruritus, nelagodu i trnce u jeziku.

**Reakcije na mjestu primjene injekcije uključuju: bol, eritem, modrice, nelagodu, hematoma, krvarenje, pruritus, oticanje, induraciju, paresteziju, reakciju, toplinu, edem i osip.

Podaci o sigurnosti dobiveni u produžetku ispitivanja HELP dosljedni su podacima o sigurnosti iz ispitivanja HELP (opisanim u tablici 1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene lijeka TAKHZYRO procijenjena je u podskupini od 23 ispitanika u dobi od 12 do <18 godina. Rezultati analize podskupine bili su u skladu s ukupnim rezultatima ispitivanja za sve ispitanike.

Imunogenost

Liječenje lanadelumabom bilo je povezano s razvojem protutijela protiv lijeka (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) tijekom liječenja u 11,9% (10/84) ispitanika. Titri svih protutijela bili su niski. Odgovor protutijela na lijek bio je prolazan u 20% (2/10) ispitanika pozitivnih na protutijela. Od ispitanika liječenih lanadelumabom, 2,4% (2/84) imalo je pozitivne testove na neutralizirajuća protutijela.

Ne čini se da razvoj protutijela na lijek, uključujući neutralizirajuća protutijela protiv lijeka TAKHZYRO, štetno utječe na farmakokinetički i farmakodinamički profil ili klinički odgovor.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa rizik/korist i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ALMBIH.
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Nema dostupnih podataka koji bi ukazivali na moguće znakove i simptome predoziranja. U slučaju da se pojave simptomi predoziranja, preporučuje se simptomatska terapija. Antidot nije dostupan.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi hematološki lijekovi, lijekovi za liječenje hereditarnog angioedema, ATK oznaka: B06AC05

Mehanizam djelovanja

Lanadelumab je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo (IgG1/ kapa laki lanac). Lanadelumab inhibira proteolitičku aktivnost aktivnog plazmatskog kalikreina. Povećana aktivnost plazmatskog kalikreina dovodi do proteolize kininogena velike molekulske mase

(engl. *high-molecular-weight-kininogen*, HMWK) čime nastaje odcijepljen (engl. *cleaved*) HMWK (cHMWK) i bradikinin, koji se povezuje s nastankom upala i oticanja pri napadajima HAE-a.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija plazmatskog kalikreina ovisna o koncentraciji, mjerena kao smanjenje razina cHMWK-a, dokazana je u ispitanika s HAE-om nakon supkutane primjene lijeka TAKHZYRO u dozi od 150 mg svaka 4 tjedna, 300 mg svaka 4 tjedna ili 300 mg svaka 2 tjedna.

Farmakokinetički i farmakodinamički odnos između lijeka TAKHZYRO i cHMWK-a opisan je farmakološkim modelom neizravne izloženosti i odgovora. Stopa stvaranja cHMWK-a bila je najviše smanjena za 53,7% uz IC₅₀ od 5705 ng/ml.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje HELP

Ispitivanje HELP bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje na usporednim skupinama provedeno u 125 ispitanika (115 odraslih i 10 adolescenata) sa simptomatskim HAE-om tipa I ili II. Ispitanici su bili randomizirani u 1 od 4 usporedne terapijske skupine, stratificirane prema stopi napadaja na početku ispitivanja u omjeru 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg svaka 4 tjedna, lanadelumab 300 mg svaka 4 tjedna ili lanadelumab 300 mg svaka 2 tjedna primijenjeni supkutanom injekcijom) u razdoblju liječenja od 26 tjedana.

Medijan (raspon) dobi ispitivane populacije bio je 42 (od 12 do 73) godine, a među ispitanicima bilo je 88 žena (70%). Povijest napadaja laringealnog angioedema bila je prijavljena u 65% (81/125) ispitanika, a 56% (70/125) primalo je prije dugoročnu profilaksu. Tijekom uvodnog razdoblja prije početka ispitivanja (engl. *run-in*), srednja vrijednost stope napadaja iznosila je 3,7 napadaja mjesečno s time da je 52% (65/125) ispitanika imalo ≥3 napadaja mjesečno.

U svim terapijskim skupinama lijek TAKHZYRO doveo je do statistički značajnih smanjenja srednje vrijednosti stope napadaja HAE-a u usporedbi s placebom u svim mjerama primarnog i sekundarnog ishoda u populaciji planiranoj za liječenje (ITT) (tablica 2).

Tablica 2. Rezultati mjera primarnog i sekundarnog ishoda - ITT populacija

Statistika mjere ishoda ^a	Placebo (N=41)	Lanadelumab		
		150 mg svaka 4 tjedna (N=28)	300 mg svaka 4 tjedna (N=29)	300 mg svaka 2 tjedna (N=27)
Mjera primarnog ishoda - broj napadaja HAE-a od 0. do 182. dana				
Srednja vrijednost mjesečne stope napadaja dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) ^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)
% smanjenja u odnosu na placebo (95% CI) ^c		76 (61; 85)	73 (59; 82)	87 (76; 93)
Prilagođene p-vrijednosti ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Mjera sekundarnog ishoda - broj napadaja HAE-a od 0. do 182. dana koji su zahtijevali akutno liječenje				
Srednja vrijednost mjesečne stope napadaja dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) ^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)
% smanjenja u odnosu na placebo		81 (66; 89)	74 (59; 84)	87 (75; 93)

Statistika mjere ishoda ^a	Placebo (N=41)	Lanadelumab		
		150 mg svaka 4 tjedna (N=28)	300 mg svaka 4 tjedna (N=29)	300 mg svaka 2 tjedna (N=27)
(95% CI) ^c				
Prilagođene p-vrijednosti ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Mjera sekundarnog ishoda - broj umjerenih ili teških napadaja HAE-a od 0. do 182. dana				
Srednja vrijednost mjesečne stope napadaja dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) ^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)
% smanjenja u odnosu na placebo (95% CI) ^c		70 (50; 83)	73 (54; 84)	83 (67; 92)
Prilagođene p-vrijednosti ^d		<0,001	<0,001	<0,001

Napomena: CI=interval pouzdanosti.

^a Rezultati se odnose na model Poissonove regresije što objašnjava varijabilnu raspršenost kod fiksnih učinaka u terapijskoj skupini (kategorična varijabla) i normaliziranu početnu stopu napadaja (kontinuirana varijabla) te logaritam vremena u danima u kojima je svaki ispitanik promatran tijekom razdoblja liječenja kao varijablu odstupanja u modelu.

^b Stopa napadaja HAE-a u razdoblju liječenja na temelju modela (napadaji/4 tjedna).

^c % smanjenje u odnosu na placebo odgovara 100% * (1 minus omjer stopa incidencije). Omjer stopa je omjer između stopa napadaja HAE-a tijekom razdoblja liječenja na temelju modela.

^d Prilagođene p-vrijednosti za višestruka testiranja.

Srednja vrijednost smanjenja stope napadaja HAE-a bila je dosljedno viša u svim terapijskim skupinama koje su primale TAKHZYRO u usporedbi s placebom, bez obzira na početnu povijest dugoročne profilakse, laringealnih napadaja ili stopu napadaja tijekom uvodnog razdoblja prije početka liječenja. Postotak ispitanika koji nisu imali napadaje prikazan je u tablici 3.

Tablica 3. Postotak ispitanika koji nisu imali napadaje do kraja razdoblja liječenja

Kriteriji	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg svaka 4 tjedna	300 mg svaka 4 tjedna	300 mg svaka 2 tjedna
Razdoblje liječenja (od 0. do 182. dana, 26 tjedana)				
n	41	28	29	27
Bez napadaja	2%	39%	31%	44%

U skupini koja je primala TAKHZYRO u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna, postotak bolesnika koji su bili bez napadaja tijekom posljednjih 16 tjedana ispitivanja (od 70. do 182. dana) iznosio je 77% u usporedbi s 3% bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Svi ispitanici (100%) koji su primali 300 mg svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna te 89% ispitanika koji su primali 150 mg svaka 4 tjedna, postigli su najmanje 50% smanjenja u stopi napadaja HAE-a u usporedbi s uvodnim razdobljem prije liječenja.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

U svim terapijskim skupinama koje su primale TAKHZYRO primijećeno je poboljšanje rezultata upitnika kvalitete života kod angioedema (engl. *Angioedema Quality of Life Questionnaire*, AE-QoL), promatrano ukupno te u rezultatima domena (funkcioniranje,

umor/raspoloženje, strah/sram i prehrana), u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo; najveće poboljšanje opaženo je u rezultatu funkcioniranja kao što pokazuje tablica 4. Smanjenje od 6 bodova smatra se klinički značajnim poboljšanjem. Postotak bolesnika koji su postigli klinički značajno poboljšanje u ukupnom rezultatu upitnika AE-QoL iznosio je 65% (omjer izgleda naspram placebo, [95% CI]= 3,2 [1,1; 9,2]), 63% (2,9 [1,1; 8,1]) i 81% (7,2 [2,2; 23,4]) u skupinama koje su primale TAKHZYRO 150 mg svaka 4 tjedna, 300 mg svaka 4 tjedna i 300 mg svaka 2 tjedna u usporedbi s 37% bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Tablica 4. Promjena u rezultatu upitnika AE-QoL^a za placebo u odnosu na TAKHZYRO u 26. tjednu u ispitivanju HELP

Srednja vrijednost promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata (SD) od početka do 26. tjedna	Placebo	TAKHZYRO ukupno
AE-QoL ukupni rezultat	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Rezultat - funkcioniranje	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Rezultat - umor/raspoloženje	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Rezultat - strah/sram	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Rezultat - prehrana	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Napomena: AE-QoL= kvaliteta života kod angioedema; SD=standardna devijacija.

^a Niži rezultat pokazuje manje pogoršanje (ili bolju kvalitetu života povezanu sa zdravljem).

Produžetak ispitivanja HELP

Dugoročna sigurnost primjene, djelotvornost i farmakokinetika lijeka TAKHZYRO kao profilakse za sprječavanje napadaja HAE-a te njegov učinak na kvalitetu života povezanu sa zdravljem procijenjeni su u otvorenom nekontroliranom produžetku ispitivanja HELP.

U ovom ispitivanju ukupno 212 odraslih i adolescentnih (≥ 12 godina) ispitanika sa simptomatskim HAE-om tipa I ili II primilo je najmanje jednu dozu lanadelumaba od 300 mg svaka 2 tjedna, uključujući 109 ispitanika koji su sudjelovanje u ovom ispitivanju nastavili nakon ispitivanja HELP. Bez obzira na randomizacijsku skupinu u ispitivanju HELP, ispitanici koji su nastavili sudjelovanje primili su jednu dozu lijeka lanadelumab od 300 mg na početku ispitivanja i nisu dodatno liječeni do pojave prvog napadaja HAE-a. Nakon prvog napadaja HAE-a svi su ispitanici otvoreno liječeni lijekom lanadelumab 300 mg svaka 2 tjedna. Ispitivanje je uključivalo i 103 nova ispitanika ili ispitanika koji nisu prethodno sudjelovali u ispitivanju HELP (uključujući 19 ispitanika iz ispitivanja faze 1b) koji su kao povijesnu početnu stopu napadaja imali ≥ 1 napadaj u 12 tjedana. Ispitanici koji nisu prethodno sudjelovali u ispitivanju primili su lanadelumab 300 mg svaka 2 tjedna na početku ispitivanja. Nakon što im je prve 2 doze dao zdravstveni radnik u bolnici te nakon odgovarajućeg uvježbavanja, ispitanicima je bilo dopušteno započeti sa samoprimjenom lijeka.

Većina ispitanika (173/212; 81,6 %) koji su primali terapiju u ovom ispitivanju, primala je terapiju najmanje 30 mjeseci (bilo da su sudjelovali u prethodnom ispitivanju ili nisu). Srednja vrijednost (SD) vremena u produžetku ispitivanja HELP iznosila je 29,6 (8,20) mjeseci. Većina ispitanika je samostalno primjenjivala lanadelumab (60,6 % od ukupno 8018 injekcija).

Tijekom produžetka ispitivanja HELP došlo je do održanog smanjenja stope napadaja u usporedbi s početnom vrijednošću, a sličan odgovor na terapiju lijekom TAKHZYRO uočen je kako u skupinama koje su sudjelovale u prethodnom ispitivanju (92,4 %), tako i u skupinama koje nisu sudjelovale u prethodnom ispitivanju (82,0 %), s ukupnom stopom smanjenja od 87,4 %. Iako su razmjeri smanjenja stope napadaja u ispitivanju HELP ograničili potencijal za

daljnja smanjenja u produžetku ispitivanja HELP, srednje stope napadaja za ispitanike koji su sudjelovali u prethodnom ispitivanju dodatno su smanjene te su u vrijeme završne analize bile u rasponu od 0,08 do 0,26 napadaja mjesečno. Uz to, srednja vrijednost (SD) postotka dana bez napadaja bila je 97,7 (6,0) %, a srednja vrijednost (SD) trajanja razdoblja bez napadaja bila je 415,0 (346,1) dana. Udio bolesnika s maksimalnim razdobljem bez napadaja od 6 ili više mjeseci odnosno 12 ili više mjeseci iznosio je 81,8 % odnosno 68,9 %.

Ispitivanje CASPIAN

Ispitivanje CASPIAN bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u 77 odraslih ispitanika kako bi se procijenila djelotvornost lanadelumaba u sprečavanju akutnih napadaja angioedema koji nije posredovan histaminom u ispitanika s normalnom aktivnosti C1 INH. Od uključenih ispitanika, 5 (6,5%) ispitanika imalo je HAE s normalnom aktivnosti C1 INH s poznatim mutacijama (FXII, PLG), 13 (16,9%) ispitanika imalo je HAE s normalnom aktivnosti C1 INH s obiteljskom anamnezom angioedema, ali bez poznatih mutacija, a 59 (76,6%) ispitanika imalo je idiopatski angioedem koji nije posredovan histaminom i nisu odgovarali kliničkoj definiciji HAE-a. Niti u jednoj podskupini nije opažen statistički značajan učinak terapije u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TAKHZYRO u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u sprječavanju napadaja hereditarnog angioedema.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U bolesnika s HAE-om ispitivana je farmakokinetika jedne i višestrukih doza lanadelumaba. Farmakokinetika lanadelumaba pokazala je linearni odgovor doza-izloženost pri dozama do 400 mg i ponovljivu izloženost nakon supkutane primjene do 12 mjeseci. Apsolutna bioraspoloživost lanadelumaba nakon supkutane primjene nije bila ustanovljena. U ispitivanju HELP, bolesnici liječeni dozom od 300 mg svaka 2 tjedna imali su srednju vrijednost (SD) područja ispod krivulje iznad doznog intervala u stanju dinamičke ravnoteže ($AUC_{\tau,ss}$) od 408 $\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$ (138), najvišu koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{\max,ss}$) od 34,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (11,2) i najmanju koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{\min,ss}$) od 25,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (9,18). Vrijeme predviđeno za postizanje koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bilo je otprilike 70 dana.

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene vrijeme do najviše koncentracije iznosi približno 5 dana. Mjesto primjene supkutane injekcije (bedro, ruka ili abdomen) te samoprimjena nisu utjecali na apsorpciju lanadelumaba.

Distribucija

Srednja vrijednost (SD) volumena distribucije lanadelumaba u bolesnika s HAE-om iznosi 14,5 litara (4,53). Lanadelumab je terapijsko monoklonsko protutijelo i ne očekuje se da će se vezati na proteine plazme.

Eliminacija

Lanadelumab ima srednju vrijednost (SD) ukupnog klirensa iz tijela od 0,0297 l/h (0,0124) i terminalni poluvijek eliminacije od približno 14 dana.

Posebne populacije

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu farmakokinetike lanadelumaba u posebnim populacijama bolesnika s obzirom na spol, dob, trudnoću ili prisutnost oštećenja funkcije jetre ili bubrega.

U analizi populacijske farmakokinetike, nakon korekcije za tjelesnu težinu, nije bio vidljiv utjecaj spola ili dobi (od 12 do 75 godina) na klirens ili volumen distribucije lanadelumaba.

Iako je tjelesna težina ustanovljena kao važni kovarijat koji opisuje varijabilnost klirensa, režim doziranja od 300 mg svaka 2 tjedna omogućio je dovoljnu izloženost za indicaciju (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Budući da se IgG monoklonska protutijela uglavnom eliminiraju putem unutarstaničnog katabolizma, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre ili bubrega utjecati na klirens lanadelumaba.

U skladu s tim, u analizi populacijske farmakokinetike, oštećenje funkcije bubrega (procijenjeni GFR: od 60 do 89 ml/min/1,73 m² [blago, N=98] i od 30 do 59 ml/min/1,73 m² [umjereno, N=9]) nije imalo učinka na klirens ili volumen distribucije lanadelumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima ponovljene doze u kojima se supkutana injekcija jednom tjedno procjenjivala u štakora (do 28 dana) i makaki majmuna (do 6 mjeseci) lanadelumab se dobro podnosio pri dozama do i uključujući 50 mg/kg (najviša ispitana doza) i nisu ustanovljene toksičnosti za organe. Izloženosti u makaki majmuna nakon 6 mjeseci primjene bile su približno 23 puta veće od onih opaženih pri dozi od 300 mg svaka 2 tjedna na temelju vrijednosti AUC-a.

Ne očekuje se da će lanadelumab stupiti u interakciju izravno s DNK ili drugim kromosomskim materijalom, jer se u potpunosti sastoji od prirodnih aminokiselina i ne sadrži anorganske ili sintetske linkere ili druge neproteinske dijelove; stoga nije provedena procjena genotoksičnosti.

Kancerogenost nije bila procijenjena u životinja jer se, na temelju pristupa težine dokaza, smatra da lanadelumab uključuje mali rizik u pogledu kancerogenosti.

Učinci lanadelumaba na plodnost procijenjeni su u spolno zrelih makaki majmuna. U ispitivanju od 13 tjedana, supkutana primjena lanadelumaba jednom tjedno nije imala učinaka na plodnost mužjaka ili ženki pri dozama od 10 ili 50 mg/kg (najviša ispitana doza). Izloženosti u spolno zrelih makaki majmuna u ispitivanju plodnosti bile su približno 20 odnosno 22 puta veće od onih opaženih pri dozi od 300 mg svaka 2 tjedna na temelju vrijednosti C_{max} i AUC-a.

U ispitivanju ePPND provedenom u skotnih makaki majmunica kojima su jednom tjedno primjenjivane doze od 10 ili 50 mg/kg (najviša ispitana doza), nije bilo učinaka na trudnoću, okot, embriofetalni razvoj, preživljenje, rast i/ili postnatalni razvoj potomstva povezanih s lanadelumabom. Izloženosti u ispitivanju ePPND bile su približno 32 puta veće od onih opaženih pri dozi od 300 mg svaka 2 tjedna na temelju vrijednosti AUC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
citratna kiselina hidrat
histidin

natrijev klorid
polisorbit 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

TAKHZYRO 300 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Rastvor (napunjenu špricu) čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rastvor (napunjena šprica) može se čuvati na temperaturi ispod 25 °C tijekom jednokratnog razdoblja od 14 dana, ali ne poslije isteka roka valjanosti. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek TAKHZYRO nemojte vraćati u hladnjak.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

TAKHZYRO 300 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici

2 ml rastvora u napunjenoj šprici s bromobutilnim čepom, pričvršćenom iglom 27G x 13 mm i krutom kapicom igle. TAKHZYRO je dostupan u pojedinačnom pakiranju koje sadrži 1 napunjenu špricu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lanadelumab se isporučuje u napunjenim špricama za jednokratnu upotrebu.

Prije upotrebe TAKHZYRO rastvor treba vizualno pregledati. Rastvor treba biti bistra ili blago žuta. Rastvori koji su promijenili boju ili sadrže čestice ne smiju se upotrijebiti.

Izbjegavajte snažno protresanje.

Koraci primjene

TAKHZYRO 300 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici

Nakon što izvadite napunjenu špricu iz hladnjaka, pričekajte 15-30 minuta prije ubrizgavanja da rastvor dođe na sobnu temperaturu. Ubrižgajte TAKHZYRO supkutano u truh, bedro ili nadlakticu (vidjeti dio 4.2).

Svaka napunjena šprica isključivo je za jednokratnu upotrebu. Nakon dovršetka ubrizgavanja, špricu bacite.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sve igle i šprice potrebno je odložiti u spremnik za oštre predmete.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept (Rp).

7. PROIZVOĐAČ

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet u BiH

Takeda Pharmaceuticals BH d.o.o.

Vrbanja 1

71000 Sarajevo, BiH

Proizvođač (administrativno sjedište)

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2 D02 HW68

Irska

Proizvođač (mjesto puštanja u promet gotovog lijeka)

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2 D02 HW68

Irska

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 - 58 Baggot Street Lower

Dublin 2 D02 Y754

Irska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

TAKHZYRO, 300 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 1 napunjena šprica, u kutiji:
04-07.3-1-8432/21 od 04.12.2023. god.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 09.09.2025.