

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos patienter i åldern 12 år och äldre med svår sjukdomsbild och minst fyra HAE-anfall i månaden.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

TAKHZYRO 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TAKHZYRO 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En enhet (förfylld spruta) innehåller 150 mg lanadelumab* i 1 ml lösning.

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning (förfylld spruta, förfylld injektionspenna eller injektionsflaska)

En enhet (förfylld spruta, förfylld injektionspenna eller injektionsflaska) innehåller 300 mg lanadelumab* i 2 ml lösning.

*Lanadelumab framställs i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler) genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Lösningen är färglös till svagt gul, antingen genomskinlig eller något opalskimrande.

Lösningen har ett pH på cirka 6,0 och en osmolalitet på cirka 300 mOsm/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TAKHZYRO är avsett för rutinmässig prevention av recidiverande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos patienter i åldern 2 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med detta läkemedel ska inledas under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hereditärt angioödem (HAE).

Dosering

Dosering

Vuxna och ungdomar i åldern 12 till < 18 år

Den rekommenderade startdosen är 300 mg lanadelumab varannan vecka. Hos patienter som blir stabilt anfallsfria på behandlingen kan en dosminskning till 300 mg lanadelumab var fjärde vecka övervägas, särskilt för patienter med låg kroppsvikt.

Hos patienter med en kroppsvikt på mindre än 40 kg kan en startdos på 150 mg lanadelumab varannan vecka också övervägas. Hos patienter som blir stabilt anfallsfria på behandlingen kan en dosminskning till 150 mg lanadelumab var fjärde vecka övervägas.

Barn i åldern 2 till < 12 år

Den rekommenderade dosen av lanadelumab för barn i åldern 2 till < 12 år baseras på kroppsvikt (se tabell nedan) och ska enbart administreras via en förfylld spruta eller injektionsflaska.

Den förfyllda injektionspennan har inte studerats hos barn i åldern 2 till < 12 år och ska därför inte användas.

Patienter med en kroppsvikt på 20 till <40 kg som blir stabilt anfallsfria kan fortsätta med samma dos när de når 12 års ålder.

Tabell 1. Rekommenderad dos för barn i åldern 2 till <12 år

Kroppsvikt (kg)	Rekommenderad startdos	Dosjustering
10 till < 20 kg	150 mg lanadelumab var fjärde vecka	En dosökning till 150 mg lanadelumab var tredje vecka kan övervägas hos patienter med otillräcklig anfallskontroll
20 till < 40 kg	150 mg lanadelumab varannan vecka	En dosminskning till 150 mg lanadelumab var fjärde vecka kan övervägas hos patienter som blir stabilt anfallsfria på behandlingen
40 kg eller mer	300 mg lanadelumab varannan vecka	En dosminskning till 300 mg lanadelumab var fjärde vecka kan övervägas hos patienter som blir stabilt anfallsfria på behandlingen

TAKHZYRO är inte avsedd för behandling av akuta HAE-anfall (se avsnitt 4.4)

Missade doser

Vid missad dos ska patienten eller vårdaren instrueras att administrera dosen så snart som möjligt. Den efterföljande doseringen kan behöva justeras i enlighet med den avsedda doseringsfrekvensen för att säkerställa:

- att det går minst 10 dagar mellan doserna för patienter med doseringsregim varannan vecka
- att det går minst 17 dagar mellan doserna för patienter med doseringsregim var tredje vecka
- att det går minst 24 dagar mellan doserna för patienter med doseringsregim var fjärde vecka.

Särskilda populationer

Äldre

Ålder förväntas inte påverka lanadelumabexponeringen. Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka lanadelumabexponeringen. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion förväntas inte påverka lanadelumabexponeringen eller säkerhetsprofilen. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för TAKHZYRO för barn yngre än 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

TAKHZYRO är endast avsett för subkutan administrering.

Takhzyro-enheten (förfylld spruta, förfylld injektionspenna eller injektionsflaska) är enbart avsedd för engångsbruk (se avsnitt 6.6).

Injektionen ska begränsas till de rekommenderade injektionsställena: buken, låren och utsidan på överarmarna (se avsnitt 5.2). Variation av injektionsställe rekommenderas.

Hos vuxna och ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) får TAKHZYRO endast administreras av patienten eller en vårdare efter utbildning i subkutan injektionsteknik under ledning av sjukvårdspersonal.

Hos barn (i åldern 2 till < 12 år) får TAKHZYRO endast administreras av en vårdare efter utbildning i subkutan injektionsteknik under ledning av sjukvårdspersonal.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner har observerats. I händelse av en allvarlig överkänslighetsreaktion måste administreringen av TAKHZYRO avbrytas omedelbart och lämplig behandling initieras.

Allmänt

TAKHZYRO är inte avsett för behandling av akuta HAE-anfall. I händelse av ett genombrottsanfall av HAE ska individanpassad behandling initieras med ett godkänt, anfallskuperande läkemedel.

Inga kliniska data finns tillgängliga om användning av TAKHZYRO hos HAE-patienter med normal C1-INH-aktivitet.

Interferens med koagulationstest

Lanadelumab kan öka aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) till följd av interaktion mellan lanadelumab och aPTT-analysen. De reagenser som används i aPTT-laborietestet initierar intern koagulation genom aktivering av plasmakallikrein i kontaktsystemet. Hämning av plasmakallikrein via lanadelumab kan öka aPTT i denna analys. Ingen av ökningarna i aPTT hos patienter som behandlades med TAKHZYRO förknippades med onormala blödningshändelser. Det fanns inga skillnader i INR (International Normalised Ratio) mellan behandlingsgrupperna.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per förfylld spruta, förfylld injektionspenna eller injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga särskilda läkemedelsinteraktionsstudier har utförts. Baserat på lanadelumabs egenskaper förväntas inga farmakokinetiska interaktioner med samadministrerade läkemedel.

Som förväntat leder samtidig användning av det anfallskuperande läkemedlet C1-esterashämmare till en förstärkt effekt på lanadelumab-cHMWK-svaret, baserat på verkningsmekanismen hos lanadelumab och C1-esterashämmare (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av lanadelumab i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktions- eller utvecklingstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av lanadelumab under graviditet.

Amning

Det är okänt om lanadelumab utsöndras i bröstmjolk. Det är känt att humant IgG utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter förlösningen, vilket minskar till låga koncentrationer kort därefter.

Följaktligen kan en risk för det ammade barnet inte uteslutas under denna korta tid. Därefter kan lanadelumab användas under amning om kliniskt behov föreligger.

Fertilitet

Lanadelumabs påverkan på fertiliteten har inte utvärderats hos människor. Lanadelumab hade ingen effekt på fertiliteten hos hanar och honor av cynomolgus-apor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TAKHZYRO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste (52,4 %) observerade biverkningarna som förknippas med TAKHZYRO var reaktioner vid injektionsstället, inklusive smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället och blåmärken vid injektionsstället. Av dessa reaktioner vid injektionsstället var 97 % av lindrig intensitet och 90 % försvann inom 1 dygn efter uppkomst, med en medianduration på 6 minuter.

Överkänslighetsreaktion (lindrig och måttlig klåda, obehag och stickningar i tungan) observerades (1,2 %), se avsnitt 4.4.

Biverkningstabell

Tabell 2 sammanfattar biverkningar som observerats i HELP-studien, som inkluderade 84 patienter med HAE, vilka fick minst en dos av TAKHZYRO.

Frekvensen för biverkningsreaktioner som anges i tabell 2 definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats med lanadelumab

Organsystem	Läkemedelsbiverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet*	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Makulopapulärt utslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället**	Mycket vanliga
Undersökningar	Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga

*Överkänslighet inkluderar: klåda, obehag och stickningar i tungan.

**Reaktioner vid injektionsstället inkluderar: smärta, erytem, blåmärken, obehag, hematom, blödning, klåda, svullnad, förhårdnad, parestesi, reaktion, värme, ödem och utslag.

Tillgängliga säkerhetsdata från förlängningen av HELP-studien överensstämmer med säkerhetsdata från HELP-studien (beskrivs i tabell 2).

Pediatrik population

Säkerheten för TAKHZYRO 300 mg/2 ml utvärderades i en delgrupp med 23 patienter i åldern 12 till < 18 år i HELP-studien och i förlängningen av HELP-studien. I SPRING-studien utvärderades även säkerheten för TAKHZYRO 150 mg/1 ml hos 21 patienter i åldern 2 till < 12 år (se avsnitt 5.1). Ingen patient som var yngre än 3,5 år fick lanadelumab i studien. Inga nya biverkningar identifierades. Säkerhets- och tolerabilitetsresultaten för pediatrika patienter var förenliga med de övergripande studieresultaten för hela patientgruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Det finns ingen tillgänglig information om möjliga tecken och symtom på överdosering. Om symtom skulle uppträda rekommenderas symtomatisk behandling. Det finns inget motgift tillgängligt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, läkemedel använda vid ärftligt angioödem, ATC-kod: B06AC05.

Verkningsmekanism

Lanadelumab är en helt human, monoklonal antikropp (IgG1/ κ lätt kedja). Lanadelumab hämmar aktivt plasmakallikreins proteolytiska aktivitet. Ökad aktivitet av plasmakallikrein leder till anfall av angioödem

hos patienter med HAE genom proteolys av högmolekylärt kininogen (HMWK), och genererar kluvet HMWK (cHMWK) och bradykinin. Lanadelumab ger varaktig kontroll av plasmakallikrein-aktiviteten och begränsar därmed bildandet av bradykinin hos patienter med HAE.

Farmakodynamisk effekt

Koncentrationsberoende hämning av plasmakallikrein, mätt som minskning av cHMWK-nivåer, påvisades efter subkutan administrering av TAKHZYRO 150 mg var 4:e vecka, 300 mg var 4:e vecka eller 300 mg varannan vecka hos vuxna patienter och ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) med HAE.

Det farmakokinetiska-farmakodynamiska (PK-PD)-förhållandet mellan TAKHZYRO och cHMWK beskrivs av en indirekt farmakologisk modell över exponering-svar. cHMWK-bildningshastigheten minskades med högst 53,7 % och den TAKHZYRO-koncentration som associerades med den 50 %-iga hämningen (IC₅₀) var 5 705 ng/ml.

Hos barn i åldern 2 till < 6 år (150 mg var 4:e vecka) och 6 till < 12 år (150 mg varannan vecka) var den genomsnittliga procentuella förändringen av cHMWK-nivåer mätt från baslinjen likvärdig med den som observerades hos vuxna patienter och ungdomar (i åldern 12 till < 18 år).

Klinisk effekt och säkerhet

HELP-studien

HELP-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper med totalt 125 patienter (115 vuxna och 10 ungdomar) med symtomatisk HAE av typ I eller II. Patienterna randomiserades till 1 av 4 parallella behandlingsgrupper, som stratifierades enligt anfallsfrekvens vid baslinjen i förhållandet 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg var 4:e vecka, lanadelumab 300 mg var 4:e vecka eller lanadelumab 300 mg varannan vecka genom subkutan injektion) under behandlingsperioden på 26 veckor.

Medianåldern (intervall) för studiepopulationen var 42 (12 till 73) år med 88 kvinnliga patienter (70 %). Anfall av laryngealt angioödem rapporterades hos 65 % (81/125) av patienterna och 56 % (70/125) stod på tidigare långtidsprofylax (LTP). Under studiens inkörningsperiod var den genomsnittliga anfallsfrekvensen 3,7 anfall/månad där 52 % (65/125) av patienterna fick ≥ 3 anfall/månad.

Alla TAKHZYRO-behandlingsgrupper fick statistiskt signifikanta minskningar av den genomsnittliga HAE-anfallsfrekvensen jämfört med placebo för alla primära och sekundära effektmått i Intent-to-Treat-populationen (ITT) (tabell 3).

Tabell 3. Resultat för primära och sekundära effektmått - ITT-populationen

Effektmåttstatistik ^a	Placebo (N = 41)	Lanadelumab		
		150 mg var 4:e vecka (N = 28)	300 mg var 4:e vecka (N = 29)	300 mg varannan vecka (N = 27)
Primärt effektmått - Antal HAE-anfall från dag 0 till 182				
LS-medelvärde (95 % KI) månatlig anfallsfrekvens ^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)

Effektmåttstatistik ^a	Placebo (N = 41)	Lanadelumab		
		150 mg var 4:e vecka (N = 28)	300 mg var 4:e vecka (N = 29)	300 mg varannan vecka (N = 27)
Procentuell minskning jämfört med placebo (95 % KI) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Justerade p-värden ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Sekundärt effektmått – Antal HAE-anfall som krävde akut behandling från dag 0 till 182				
LS-medelvärde (95 % KI) månatlig anfallsfrekvens ^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)
Procentuell minskning jämfört med placebo (95 % KI) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Justerade p-värden ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Sekundärt effektmått – Antal måttliga eller allvarliga HAE-anfall från dag 0 till 182				
LS-medelvärde (95 % KI) månatlig anfallsfrekvens ^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)
Procentuell minskning jämfört med placebo (95 % KI) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Justerade p-värden ^d		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Obs! KI = konfidensintervall; LS = minsta kvadratmedelvärde.

^a Resultaten är från en Poisson-regressionsmodell korrigerad för överspridning med fasta effekter för behandlingsgruppen (kategorisk) och normaliserad anfallsfrekvens vid baslinjen (kontinuerlig) och tidslogaritmen i dagar som varje patient observerades under behandlingsperioden som en offsetvariabel i modellen.

^b Modellbaserad behandlingsperiod - HAE-anfallsfrekvens (anfall/4 veckor).

^c Procentuell minskning jämfört med placebo motsvarar $100 \% * (1 - \text{frekvenskvoten})$. Frekvenskvoten är kvoten för HAE-anfallsfrekvenser under den modellbaserade behandlingsperioden.

^d Justerade p-värden för flera tester.

Den genomsnittliga minskningen av HAE-anfall var genomgående högre i TAKHZYRO-behandlingsgrupperna jämfört med placebo, oavsett anamnes på LTP vid baslinjen, larynxanfall, eller anfallsfrekvens under inkörningsperioden. Andelen patienter som var anfallsfria redovisas i tabell 4.

Tabell 4. Andelen patienter som var anfallsfria under hela behandlingen

Kriterier	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg var 4:e vecka	300 mg var 4:e vecka	300 mg varannan vecka
Behandlingsperiod (dag 0 till dag 182, 26 veckor)				
n	41	28	29	27
Anfallsfria	2 %	39 %	31 %	44 %

Andelen patienter som var anfallsfria under de sista 16 veckorna (Dag 70 till Dag 182) av studien var 77 % i gruppen som fick 300 mg varannan vecka, jämfört med 3 % av patienterna i placebogruppen.

100 % av patienterna som fick 300 mg varannan vecka eller var 4:e vecka och 89 % av dem som fick 150 mg var 4:e vecka uppnådde minst en 50-procentig minskning av frekvensen av HAE-anfall, jämfört med inkörningsperioden.

Hälsorelaterad livskvalitet

I alla TAKHZYRO-behandlingsgrupper sågs en förbättring i frågeformuläret för AE-QoL (livskvalitet vid angioödem) totalt sett och per domän (funktion, trötthet/humör, rädsla/skam och nutrition) jämfört med placebogruppen. Den största förbättringen sågs i funktionspoängen som visas i tabell 5. En minskning med 6 poäng anses vara en kliniskt meningsfull förbättring. Andelen patienter som uppnådde en kliniskt meningsfull förbättring av total poäng på AE-QoL var 65 % (oddskvot jämfört med placebo [95 % KI]= 3,2 [1,1; 9,2]), 63 % (2,9 [1,1; 8,1]) och 81 % (7,2 [2,2; 23,4]), i TAKHZYRO-grupperna 150 mg var 4:e vecka, 300 mg var 4:e vecka och 300 mg varannan vecka, jämfört med 37 % av patienterna i placebogruppen.

Tabell 5 Förändring i AE-QoL-resultat^a - Placebo kontra TAKHZYRO vid vecka 26 i HELP-studien

LS-medelförändring (SD) från baslinjen vid vecka 26	Placebo	TAKHZYRO totalt
AE-QoL total poäng	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Funktion, poäng	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Trötthet/humör, poäng	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Rädsla/skam, poäng	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Nutrition, poäng	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Obs! AE-QoL = Livskvalitet vid angioödem, LS = minstakvadrat, SD = standardavvikelse.

^a Lägre poäng indikerar lägre nedsättning (eller bättre hälsorelaterad livskvalitet).

Förlängning av HELP-studien

Långsiktig säkerhet och effekt, PK och påverkan på hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) för TAKHZYRO som profylax för att förhindra HAE-anfall utvärderades i en öppen, icke-kontrollerad förlängningsfas av HELP-studien.

Totalt 212 patienter, vuxna och ungdomar (≥ 12 år) med symptomatisk HAE av typ I eller II, fick minst en dos av lanadelumab 300 mg varannan vecka i denna studie, som inkluderade 109 patienter registrerade som övergångspatienter från HELP-studien. Oavsett randomiseringsgrupp i HELP-studien fick övergångspatienterna en engångsdos av lanadelumab 300 mg vid förlängningsstudiens början och ingen ytterligare behandling förrän ett HAE-anfall inträffade. Efter det första HAE-anfallet fick alla patienter öppen

behandling med 300 mg lanadelumab varannan vecka. Studien inkluderade även 103 nya eller icke-övergångspatienter (inklusive 19 patienter från fas 1b-studien), som vid baslinjen hade en anamnes på ≥ 1 anfall per 12-veckorsperiod. Icke-övergångspatienterna fick 300 mg lanadelumab varannan vecka vid studiens början. Patienterna fick påbörja självadministrering efter att ha fått de första 2 doserna av sjukvårdspersonal på kliniken och efter att ha fått lämplig utbildning.

Majoriteten av patienterna (173/212; 81,6 %) som behandlades i denna studie slutförde minst 30 månaders behandling (antingen som övergångspatienter eller som icke-övergångspatienter). Den genomsnittliga (SD) tiden i förlängningen av HELP-studien var 29,6 (8,20) månader. Merparten av patienterna självadministrerade lanadelumab (60,6 % av 8 018 injektioner).

Den minskade anfallsfrekvensen i förhållande till baslinjen kvarstod under förlängningen av HELP-studien, och ett jämförbart svar för TAKHZYRO observerades både i gruppen övergångspatienter (92,4 %) och i gruppen icke-övergångspatienter (82,0 %). Total minskning av anfallsfrekvensen var 87,4 %. Även om omfattningen av den minskade anfallsfrekvensen i HELP-studien medförde en begränsad möjlighet till ytterligare minskning i förlängningen av HELP-studien, minskade den genomsnittliga anfallsfrekvensen för övergångspatienterna ytterligare vid tiden för den slutliga analysen och varierade mellan 0,08 och 0,26 anfall per månad. Dessutom var den genomsnittliga (SD) andelen anfallsfria dagar 97,7 (6,0) % och den genomsnittliga (SD) varaktigheten av anfallsfri period 415,0 (346,1) dagar. Andelen patienter med en maximal anfallsfri period på 6 månader eller mer var 81,8 % och på 12 månader eller mer 68,9 %.

Pediatrik population

SPRING-studien

Säkerhet och effekt för TAKHZYRO som profylax för att förhindra HAE-anfall hos barn utvärderades i SPRING-studien som var en öppen, multicenter, fas 3-studie. Doseringsregimerna baserades på följande fördefinierade åldersgrupper: barn i åldern från 2 till < 6 år som fick lanadelumab 150 mg var 4:e vecka och barn i åldern från 6 till < 12 år som fick lanadelumab 150 mg varannan vecka. Den totala behandlingsperioden var 52 veckor, vilken var jämnt fördelad i behandlingsperiod A och B. Studien inkluderade 21 pediatrika patienter som vid baslinjen hade en anfallsfrekvens på ≥ 1 anfall per 3 månader (12 veckor) och bekräftad HAE-diagnos av typ I eller II.

Under behandlingsperiod A fick patienter i åldern 2 till < 6 år (n=4) och 6 till < 12 år (n=17) lanadelumab 150 mg var 4:e vecka, respektive lanadelumab 150 mg varannan vecka. Den yngsta patienten som inkluderades i studien var 3,5 år gammal.

Under behandlingsperiod B minskades dosen för patienter som fick lanadelumab 150 mg varannan vecka (d.v.s. patienter i åldern 6 till < 12 år) till en dos på 150 mg var 4:e vecka om de var välkontrollerade (anfallsfria) efter 26 veckors behandling med lanadelumab. Sju patienter i åldersgruppen 6 till < 12 år gick över till 150 mg var 4:e vecka under behandlingsperiod B. En patient (inkluderad i åldersgruppen 2 till < 6 år) som fyllde 6 år under behandlingsperiod A bytte till 150 mg varannan vecka under behandlingsperiod B efter att drabbats av återkommande anfall.

Den totala exponeringen var 5,5 patientår i gruppen som fick doseringsregim var 4:e vecka (åldersintervall 3,5-10,4 år) och 14,47 patientår i gruppen som fick doseringsregim varannan vecka (åldersintervall 6-10,9 år).

Doseringsregimen för TAKHZYRO i båda åldersgrupperna gav en minskning av den genomsnittliga HAE-anfallsfrekvensen jämfört med baslinjen och en ökad andel av anfallsfria patienter i

behandlingsperiod A (tabell 6). Liknande resultat observerades för den totala behandlingsperioden på 52 veckor.

Tabell 6. Resultat för effektmått

Kriterier	TAKHZYRO		
	150 mg var 4:e vecka ^a	150 mg varannan vecka ^a	Totalt
Behandlingsperiod A (26 veckor)			
N	4	17	21
Anfallsfrekvens vid baslinjen, medelvärde (SD)	1,9 (1,0)	1,8 (1,6)	1,8 (1,5)
Anfallsfrekvens (anfall/månad ^b), medelvärde (SD)	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
Anfallsfria patienter N (%)	3 (75,0)	14 (82,4)	17 (81,0)
^a Den faktiska behandlingen som erhöles under den givna studieperioden.			
^b Månad definieras som 28 dagar. Beräknat över den 26 veckor långa behandlingsperioden.			

Immunogenicitet

Antikroppar mot läkemedlet (ADA) var mycket vanligt förekommande. Inga tecken på att ADA påverkade farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för engångs- och flergångsdoser av lanadelumab har studerats hos patienter med HAE. Farmakokinetiken för lanadelumab visade linjärt dos-exponeringsvar vid doser upp till 400 mg, och reproducerbar exponering efter subkutan administrering i upp till 12 månader. Den absoluta biotillgängligheten av lanadelumab efter subkutan administrering har inte fastställts. I HELP-studien uppvisade patienter som behandlades med 300 mg varannan vecka en genomsnittlig area (SD) under kurvan över doseringsintervallet vid steady state ($AUC_{\tau,ss}$), maximal koncentration vid steady state ($C_{max,ss}$) och lägsta koncentration vid steady state ($C_{min,ss}$) på 408 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ (138), 34,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (11,2) respektive 25,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (9,18). Den förväntade tiden för att nå steady state-koncentration var cirka 70 dagar.

Absorption

Efter subkutan administrering är tiden till maximal koncentration cirka 5 dagar. Stället för subkutan injektion (lår, arm eller buk) och administreringen påverkade inte absorptionen av lanadelumab.

Distribution

Den genomsnittliga (SD) distributionsvolymen för lanadelumab hos patienter med HAE är 14,5 liter (4,53). Lanadelumab är en terapeutisk monoklonal antikropp och förväntas inte binda till plasmaproteiner.

Eliminering

Lanadelumab har en genomsnittlig (SD) total eliminering på 0,0297 l/tim (0,0124) och en terminal elimineringshalveringstid på cirka 14 dagar.

Särskilda populationer

Inga särskilda studier har genomförts för att utvärdera farmakokinetiken för lanadelumab i särskilda patientpopulationer omfattande kön eller gravida kvinnor.

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att ålder, kön och etnicitet inte på något meningsfullt sätt påverkade farmakokinetiken för lanadelumab. Kroppsvikt identifierades som en viktig kovariat som beskriver variabiliteten för elimineringen och distributionsvolymen för lanadelumab.

Pediatrik population

Efter subkutan administrering av 150 mg var 4:e vecka (i åldern 2 till < 6 år) och 150 mg varannan vecka (i åldern 6 till < 12 år) var den totala exponeringen (d.v.s $C_{avg,ss}$) för lanadelumab likvärdig jämfört med vuxna patienter och ungdomar (i åldern 12 till < 18 år) som fick TAKHZYRO 300 mg varannan vecka (förhållandet till vuxna varierade från 0,8 till 1,11).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Eftersom IgG-monoklonala antikroppar huvudsakligen elimineras via intracellulär katabolism, förväntas inte nedsatt njurfunktion eller leverfunktion påverka elimineringen av lanadelumab.

I en populationsfarmakokinetisk analys hade nedsatt njurfunktion (beräknad GFR: 60 till 89 ml/min/1,73 m² [lindrig, N = 98] och 30 till 59 ml/min/1,73 m² [måttlig, N = 9]) ingen effekt på eliminering eller distributionsvolym för lanadelumab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier med upprepad dosering, där man utvärderade en subkutan injektion en gång i veckan på både råttor (upp till 28 dagar) och cynomolgusapor (upp till 6 månader), tolererades lanadelumab väl vid doser till och med 50 mg/kg (högsta testade dos), och ingen organtoxicitet identifierades. Exponeringen hos cynomolgusapor efter 6 månaders administrering var cirka 23 gånger högre än vid 300 mg varannan vecka, baserat på AUC.

Lanadelumab förväntas inte interagera direkt med DNA eller annat kromosommaterial, eftersom det helt består av naturligt förekommande aminosyror och inte innehåller några oorganiska eller syntetiska linkers eller andra icke-proteindelar. Därför har ingen genotoxicitetsutvärdering utförts.

Karcinogenicitet har inte utvärderats hos djur eftersom lanadelumab, baserat på sammanvägd bedömning, anses ha en låg risk för karcinogenicitet.

Effekterna av lanadelumab på fertiliteten utvärderades hos könsmogna cynomolgusapor. I en 13-veckorsstudie hade subkutan administrering av lanadelumab en gång i veckan inga effekter på hanars eller honors fertilitet vid doser på 10 eller 50 mg/kg (högsta testade dos). Exponeringen hos könsmogna cynomolgusapor i fertilitetsstudien var cirka 20 och 22 gånger högre än vid 300 mg varannan vecka, baserat på C_{max} respektive AUC.

I ePPND-studien administrerades doser på 10 eller 50 mg/kg (högsta testade dos) en gång i veckan till dräktiga cynomolgusapor. Inga lanadelumab-relaterade effekter på dräktigheten och födseln, embryofetal utveckling, överlevnad, tillväxt och/eller postnatal utveckling av avkomman förekom. Exponeringen i ePPND-studien var cirka 32 gånger högre än vid 300 mg varannan vecka, baserat på AUC.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatdihydrat
Citronsyramonohydrat
Histidin
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

TAKHZYRO 150 mg och 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 år

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2 år

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i injektionsflaska

2 år

Injektionen ska administreras inom loppet av 2 timmar från beredning av doseringssprutan. Om den inte administreras omedelbart efter beredning kan sprutan förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C), skyddad från ljus och administreras inom 8 timmar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har påvisats i 2 timmar vid 25 °C och i 8 timmar vid 2 °C till 8 °C. Från mikrobiologisk synpunkt, såvida inte framställningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontamination, ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för lagringstider och lagringsförhållanden efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara lösningen (förfylld spruta, förfylld injektionspenna eller injektionsflaska) i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Lösningen (förfylld spruta, förfylld injektionspenna eller injektionsflaska) kan förvaras vid en temperatur lägre än 25 °C under en enda period på 14 dagar, men inte efter utgångsdatumet. Ställ inte tillbaka TAKHZYRO i kylskåpet efter förvaring i rumstemperatur.

När en förfylld spruta eller förfylld injektionspenna i en multiförpackning tas ut ur kylskåpet, ställ tillbaka återstående förfyllda sprutor eller förfyllda injektionspennor i kylskåpet till framtida användning vid behov.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande av produkten i injektionsflaska finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

TAKHZYRO 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 ml lösning i förfylld spruta med en brombutylpropp, 27G x 13 mm fast nål och styvt nålskydd. TAKHZYRO finns som enhetsförpackning innehållande 1 eller 2 förfyllda sprutor och som multiförpackning innehållande 6 (3 förpackningar om 2) förfyllda sprutor.

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 ml lösning i förfylld spruta med en brombutylpropp, 27G x 13 mm fast nål och styvt nålskydd. TAKHZYRO finns som enhetsförpackning innehållande 1 eller 2 förfyllda sprutor och som multiförpackning innehållande 6 (3 förpackningar om 2) förfyllda sprutor.

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2 ml lösning i förfylld spruta med en brombutylpropp, 27G x 13 mm fast nål och styvt nålskydd i en förfylld injektionspenna. TAKHZYRO finns som enhetsförpackning innehållande 1 eller 2 förfyllda injektionspennor och som multiförpackning innehållande 6 (3 förpackningar om 2) förfyllda injektionspennor.

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i injektionsflaska

2 ml lösning i injektionsflaska (typ I-glas) med en belagd butylgummipropp och en aluminiumförsegling med lila flipplock. TAKHZYRO finns som engångsförpackning innehållande en injektionsflaska på 2 ml och som multiförpackning med 2 eller 6 kartonger, där varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Varje förpackning innehåller även följande artiklar:

- Tom 3 ml-spruta
- 18 G-nål för användning i injektionsflaska
- 27G x 13 mm-injektionsnål

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Lanadelumab tillhandahålls i förfyllda sprutor, förfyllda injektionspennor och injektionsflaskor för engångsbruk.

Före användning ska TAKHZYRO-lösningens utseende inspekteras. Lösningen ska vara genomskinlig eller svagt gul. Lösningar som är missfärgade eller innehåller partiklar ska inte användas.

Undvik kraftig omrörning.

Administreringssteg

TAKHZYRO 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

När den förfyllda sprutan för engångsbruk har tagits ut ur kylskåpet ska du vänta i 15 minuter innan du injicerar för att låta lösningen uppnå rumstemperatur. Vårdare ska injicera TAKHZYRO subkutant i buken, låret eller överarmen (se avsnitt 4.2).

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

När den förfyllda sprutan för engångsbruk har tagits ut ur kylskåpet ska du vänta i 15 minuter innan du injicerar för att låta lösningen uppnå rumstemperatur. Injicera TAKHZYRO subkutant i buken, låret eller överarmen (se avsnitt 4.2).

Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk. Släng den förfyllda sprutan när injektionen är slutförd.

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna

När den förfyllda injektionsspennan för engångsbruk har tagits ut ur kylskåpet ska du vänta i 30 minuter innan du injicerar för att låta lösningen uppnå rumstemperatur. Injicera TAKHZYRO subkutant i buken, låret eller överarmen (se avsnitt 4.2).

Varje förfylld injektionsspenna är endast avsedd för engångsbruk. Släng den förfyllda injektionsspennan när injektionen är slutförd.

TAKHZYRO 300 mg injektionsvätska, lösning i injektionsflaska

Den ordinerade dosen av TAKHZYRO ska dras upp ur injektionsflaskan i sprutan med en 18 G-nål, med användning av aseptisk teknik.

Byt nålen på sprutan till en 27 G-nål eller annan nål som är lämplig för subkutan injektion. Injicera TAKHZYRO subkutant i buken, låret eller överarmen (se avsnitt 4.2).

Släng injektionsflaskan med oanvänt innehåll.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Alla nålar, sprutor och injektionsspennor ska kasseras i en behållare för vasst avfall.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1340/001
EU/1/18/1340/002
EU/1/18/1340/003
EU/1/18/1340/004
EU/1/18/1340/005
EU/1/18/1340/006
EU/1/18/1340/007
EU/1/18/1340/008
EU/1/18/1340/009
EU/1/18/1340/010
EU/1/18/1340/011
EU/1/18/1340/012

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 22 november 2018

Förnyat godkännande: 11 augusti 2023

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2025 Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.