

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 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 Dosisreduzierung von 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 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, sind der Name und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels sorgfältig zu dokumentieren.

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 Durchbruchs-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-Labortest verwendeten Reagenzien initiieren durch die Aktivierung von Plasmakallikrein im Kontaktsystem die intrinsische Gerinnung. 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 ($< 1/10.000$).

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 Knochenerkrankungen | 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.

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 Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 pharmakologisches Modell der indirekten Beziehung zwischen Exposition und Reaktion beschrieben. Die Bildungsgeschwindigkeit von cHMWK wurde maximal um 53,7 % reduziert, mit einer IC₅₀ 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).

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- | 1,22 (0,97; | 0,36 (0,22; | 0,32 (0,20; | 0,20 (0,11; |

| Endpunktstatistik ^a | Placebo (N = 41) | Lanadelumab | | |
|--|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | 150 mg q4wks (N = 28) | 300 mg q4wks (N = 29) | 300 mg q2wks (N = 27) |
| Rate (LS) ^b | 1,52) | 0,58) | 0,53) | 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 $100\% \times (1 - \text{Ratenverhältnis})$. Das Ratenverhältnis ist das Verhältnis der modellbasierten Raten von HAE-Attacken in der Behandlungsphase.

^d Adjustierte p-Werte für Mehrfachtests.

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 angegeben.

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 % |

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.

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).

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 ($AUC_{\tau,ss}$), 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 glomeruläre 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

2 Jahre.

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 Herstellungsmethode 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. TAKHZYRO 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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C)

Nicht einfrieren.

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

Durchstechflaschen können 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem beschichteten Butylkautschukstopfen mit Aluminiumsiegel und violettfarbener Flip-off-Kappe. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Jede Packung enthält außerdem Folgendes:

- Eine leere 3-ml-Spritze
- Eine 18-G-Aufziehkanüle zur Entnahme aus der Durchstechflasche
- Eine 27-G-Injektionskanüle (0,4 mm x 13 mm)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lanadelumab ist in Einweg-Durchstechflaschen erhältlich.

Vor der Anwendung ist das Aussehen jeder Durchstechflasche 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

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.: +44(0)1256 894 959
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1340/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
D-88471 Laupheim
GERMANY

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 and 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
IRLAND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung
Lanadelumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Lanadelumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit 2 ml

Diese Packung enthält außerdem:
Eine 3-ml-Spritze
Eine 18-G-Aufziehkanüle
Eine Injektionskanüle

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Blocks 2 & 3 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

IRLAND

Tel.: +44(0)1256 894 959

E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1340/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

TAKHZYRO 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung
Lanadelumab
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung

Lanadelumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TAKHZYRO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TAKHZYRO beachten?
3. Wie ist TAKHZYRO anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TAKHZYRO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise für den Gebrauch

1. Was ist TAKHZYRO und wofür wird es angewendet?

TAKHZYRO enthält den Wirkstoff Lanadelumab.

Wofür wird TAKHZYRO angewendet?

TAKHZYRO ist ein Arzneimittel, das bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Vorbeugung von Angioödem-Attacken bei Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) angewendet wird.

Was ist das hereditäre Angioödem (HAE)?

HAE ist eine Krankheit, die in der Familie weitergegeben werden kann. Bei dieser Krankheit ist in Ihrem Blut eine unzureichende Menge eines Proteins namens „C1-Inhibitor“ vorhanden oder dieser C1-Inhibitor funktioniert nicht richtig. Dies führt zu einer überschüssigen Menge an „Plasmakallikrein“, das wiederum höhere Konzentrationen an „Bradykinin“ in Ihrem Blutkreislauf produziert. Eine zu hohe Menge an Bradykinin führt zu HAE-Symptomen wie Schwellungen und Schmerzen, die folgende Bereiche betreffen:

- Hände und Füße
- Gesicht, Augenlider, Lippen oder Zunge
- Kehlkopf (Larynx), was zu Atembeschwerden führen kann
- Genitalien

Wie wirkt TAKHZYRO?

TAKHZYRO ist eine Art von Protein, das die Aktivität von Plasmakallikrein hemmt. Dies trägt dazu bei, die Menge an Bradykinin in Ihrem Blutkreislauf zu verringern und die Symptome von HAE zu verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TAKHZYRO beachten?

TAKHZYRO darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Lanadelumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie TAKHZYRO anwenden.
- Wenn Sie eine schwere allergische Reaktion auf TAKHZYRO mit Symptomen wie Ausschlag, Engegefühl in der Brust, pfeifenden Atemgeräuschen oder einem schnellen Herzschlag haben, informieren Sie **unverzüglich** Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Protokollierung der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, dass Sie jedes Mal, wenn Sie TAKHZYRO anwenden, den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels dokumentieren. So können Sie die angewendeten Chargen zurückverfolgen.

Labortests

Informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie TAKHZYRO anwenden, bevor Sie sich Labortests unterziehen, die messen sollen, wie gut Ihr Blut gerinnt, da TAKHZYRO im Blut einige Labortests beeinflussen und so zu ungenauen Ergebnissen führen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von TAKHZYRO bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von TAKHZYRO zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Es ist nicht bekannt, dass TAKHZYRO andere Arzneimittel beeinflusst oder von anderen Arzneimitteln beeinflusst wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie mit der Anwendung von TAKHZYRO beginnen. Es liegen nur begrenzte Informationen zur Sicherheit einer Anwendung von TAKHZYRO während der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Anwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft und in der Stillzeit zu vermeiden. Ihr Arzt wird die Risiken und den Nutzen einer Anwendung dieses Arzneimittels mit Ihnen besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

TAKHZYRO enthält Natrium

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

3. Wie ist TAKHZYRO anzuwenden?

TAKHZYRO ist in Einweg-Durchstechflaschen als gebrauchsfertige Lösung erhältlich. Ihre Behandlung wird unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit HAE erfahrenen Arztes eingeleitet und durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind oder weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben.

Wie viel TAKHZYRO ist anzuwenden?

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 300 mg alle 2 Wochen. Wenn Sie seit längerer Zeit keine Attacke mehr hatten, kann Ihr Arzt die Dosis auf 300 mg alle 4 Wochen umstellen, insbesondere, wenn Ihr Körpergewicht niedrig ist.

Wie ist TAKHZYRO zu injizieren?

Wenn Sie sich TAKHZYRO selbst injizieren oder es von Ihrer Betreuungsperson injiziert wird, müssen Sie oder Ihre Betreuungsperson die Anweisungen in Abschnitt 7 „Hinweise für den Gebrauch“ sorgfältig durchlesen und befolgen.

- TAKHZYRO ist für die Injektion unter die Haut („subkutane Injektion“) vorgesehen.
- Sie können sich die Injektion entweder selbst verabreichen, oder Sie kann Ihnen von einer Betreuungsperson verabreicht werden.
- Ein Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen zeigen, wie TAKHZYRO ordnungsgemäß vorbereitet und injiziert wird, bevor Sie es zum ersten Mal anwenden. Sie dürfen es sich selbst oder anderen nur dann injizieren, wenn Sie für die Injektion des Arzneimittels geschult wurden.
- Führen Sie die Kanüle in das Fettgewebe im Bauch (Abdomen), Oberschenkel oder Oberarm ein.
- Injizieren Sie das Arzneimittel jedes Mal an einer anderen Stelle.
- Verwenden Sie jede Durchstechflasche mit TAKHZYRO nur einmal.

Wenn Sie eine größere Menge von TAKHZYRO angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie zu viel TAKHZYRO verabreicht haben.

Wenn Sie die Anwendung von TAKHZYRO vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis TAKHZYRO versäumt haben, holen Sie die Injektion so schnell wie möglich nach; zwischen jeder Dosis müssen jedoch mindestens 10 Tage liegen. Wenn Sie sich nach einer

versäumten Dosis nicht sicher sind, wann Sie TAKHZYRO injizieren sollen, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von TAKHZYRO abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie TAKHZYRO nach den Anweisungen Ihres Arztes weiter injizieren, auch wenn Sie sich bereits besser fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen.

Wenn Sie eine schwere allergische Reaktion auf TAKHZYRO mit Symptomen wie Ausschlag, Engegefühl in der Brust, pfeifenden Atemgeräuschen oder einem schnellen Herzschlag haben, informieren Sie **unverzüglich** Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen feststellen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle – zu den Symptomen zählen Schmerzen, Hautrötung, blaue Flecken, Unbehagen, Schwellung, Blutung, Juckreiz, Verhärtung der Haut, Kribbeln, Wärme und Ausschlag.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Allergische Reaktionen einschließlich Juckreiz, Unbehagen und Kribbeln auf der Zunge
- Schwindelgefühl, Ohnmachtsgefühl
- Erhabener Hautausschlag
- Muskelschmerz
- Bluttests, die Leberveränderungen anzeigen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TAKHZYRO aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Durchstechflaschen können 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.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken:
Anzeichen einer Beeinträchtigung, wie z. B. Partikeln in der Durchstechflasche oder eine Verfärbung der Injektionslösung in der Durchstechflasche.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TAKHZYRO enthält

- Der Wirkstoff ist: Lanadelumab. Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Lanadelumab in 2 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumphosphat-Dihydrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidin, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke – siehe Abschnitt 2, „TAKHZYRO enthält Natrium“

Wie TAKHZYRO aussieht und Inhalt der Packung

TAKHZYRO ist als klare, farblose bis leicht gelbe Injektionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas erhältlich.

TAKHZYRO ist als Einzelpackung mit einer 2-ml-Durchstechflasche erhältlich.

Jede Packung enthält außerdem Folgendes:

- Eine leere 3-ml-Spritze
- Eine stumpfe 18-G-Aufziehkanüle zur Entnahme aus der Durchstechflasche
- Eine spitze 27-G-Injektionskanüle (0,4 mm x 13 mm) zur Verabreichung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
IRELAND
Tel.: +44(0)1256 894 959
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

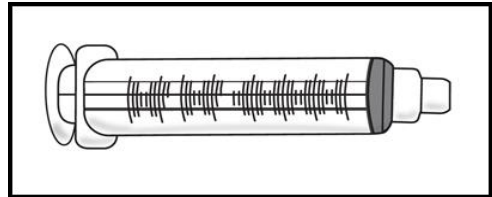
Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

7. Hinweise für den Gebrauch

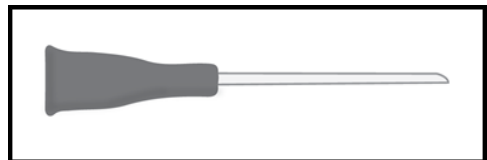
Es ist wichtig, dass Sie die schrittweisen Anweisungen zum Injizieren von TAKHZYRO lesen, verstehen und befolgen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fragen haben.

Neben der Durchstechflasche enthält jede Packung TAKHZYRO außerdem:

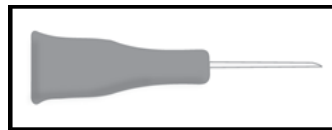
- Eine leere 3ml-Spritze.



- Eine stumpfe 18-G-Aufziehkanüle zur Entnahme aus der Durchstechflasche.
Diese wird zum Aufziehen der Arzneimittellösung aus der Durchstechflasche in die Spritze benutzt.



- Eine spitze 27-G-Injektionskanüle (0,4 mm x 13 mm) zur Injektion unter die Haut (subkutan).



Verwenden Sie nur die Spritzen, stumpfen Aufziehkanülen zur Entnahme aus der Durchstechflasche und spitzen Injektionskanülen, die in dieser Packung enthalten sind oder die Ihr Arzt verschrieben hat.

Verwenden Sie die Spritzen, stumpfen Aufziehkanülen zur Entnahme aus der Durchstechflasche und spitzen Injektionskanülen nur einmal. Werfen Sie alle gebrauchten Spritzen und Kanülen in den durchstichsicheren Behälter für spitze Gegenstände.

Verwenden Sie keine Spritzen, stumpfen Aufziehkanülen zur Entnahme aus der Durchstechflasche und spitzen Injektionskanülen zur Verabreichung, die augenscheinlich beschädigt sind.

Sie benötigen außerdem:

- Alkoholtupfer
- Einen durchstichsicheren Behälter für spitze Gegenstände für gebrauchte Durchstechflaschen, Kanülen und Spritzen

Verbrauchsmaterialien erhalten Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

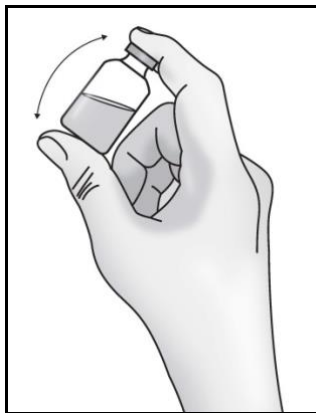
Die Injektion von TAKHZYRO kann in 5 Schritte zusammengefasst werden:

1. **Vorbereiten der TAKHZYRO-Durchstechflasche**
2. **Anbringen der stumpfen Aufziehkanüle an der Spritze zur Entnahme aus der Durchstechflasche**

3. Aufziehen von TAKHZYRO in die Spritze und wechseln zur spitzen Injektionskanüle
4. Auswählen und Vorbereiten der Injektionsstelle
5. Injizieren von TAKHZYRO

Schritt 1: Vorbereiten der Durchstechflasche mit TAKHZYRO

- a) Nehmen Sie die Durchstechflasche 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank, damit sie Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) erreichen kann, bevor Sie eine Injektion vorbereiten.
- b) Säubern Sie Ihren Arbeitsbereich und waschen Sie Ihre Hände, bevor Sie Ihre Dosis vorbereiten. Berühren Sie nach dem Händewaschen und vor der Injektion keine Oberflächen oder Ihren Körper (insbesondere Ihr Gesicht).
- c) Nehmen Sie Ihr TAKHZYRO-Arzneimittel und das Zubehör zur Hand und legen Sie es auf Ihre gut beleuchtete Arbeitsfläche.
- d) Entfernen Sie die Durchstechflasche aus der Verpackung. Verwenden Sie die Durchstechflasche nicht, wenn die Kappe, welche den Stopfen abdeckt, fehlt.
- e) **Drehen Sie die Durchstechflasche 3- bis 5-mal vorsichtig um, um sicherzustellen, dass die Lösung durchgemischt ist. Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht, da sich sonst Schaum bilden kann.**
- f) Kontrollieren Sie die Lösung in der Durchstechflasche auf Partikel oder Verfärbung (normalerweise ist die Lösung farblos bis leicht gelb). Verwenden Sie die Lösung nicht, wenn Sie Partikel oder eine Verfärbung erkennen.



Wichtig: Nicht schütteln.

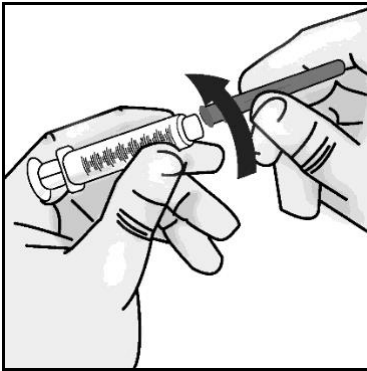


- g) Entfernen Sie die Kunststoffkappe von der Durchstechflasche. Entfernen Sie nicht den Gummistopfen der Durchstechflasche.



- h) Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie ihn trocknen.

Schritt 2: Anbringen der stumpfen Aufziehkanüle zur Entnahme aus der Durchstechflasche an die Spritze

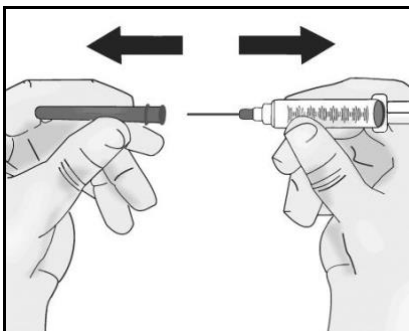


- a) Schrauben Sie die stumpfe 18-G-Aufziehkanüle zur Entnahme aus der Durchstechflasche auf die 3-ml-Spritze.

Wichtig: Entfernen Sie die Nadelkappe beim Anbringen an die Spritze nicht von der Nadel.

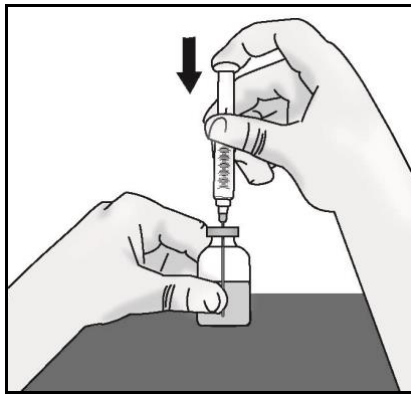


- b) Ziehen Sie den Kolben zurück, um die Spritze mit so viel Luft zu füllen, wie Lösung in der Durchstechflasche enthalten ist.

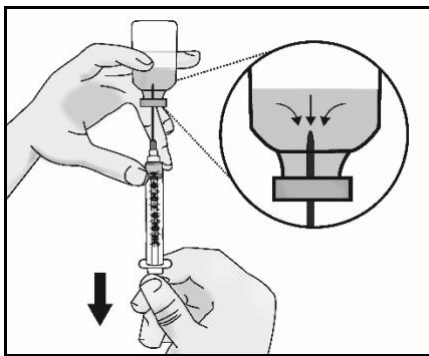


- c) Ziehen Sie die Nadelkappe gerade von der Spritze ab, ohne dabei die Nadel zu berühren. Ziehen Sie nicht am Kolben.

Schritt 3: Aufziehen von TAKHZYRO in die Spritze und wechseln zur spitzen Injektionskanüle

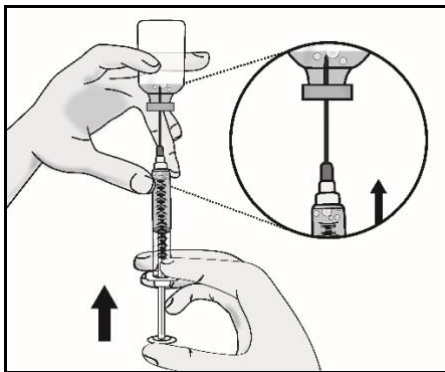


- a) Führen Sie die Nadel mittig in den Gummistopfen ein.
- b) Drücken Sie den Kolben nach unten, um Luft in die Durchstechflasche zu injizieren, und halten Sie den Kolben heruntergedrückt.



- c) Drehen Sie die Durchstechflasche mit angebrachter Nadel und Spritze langsam auf den Kopf. Ziehen Sie den Kolben zurück, um **die komplette Dosis aus der Durchstechflasche aufzuziehen**.

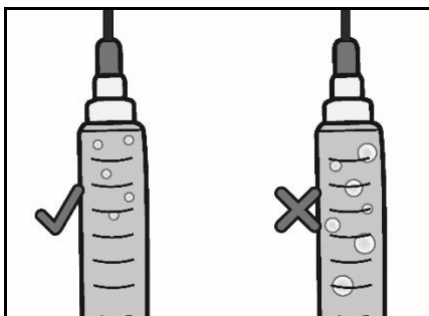
Wichtig: Achten Sie darauf, dass die Spitze der Nadel in der Flüssigkeit bleibt, damit beim Zurückziehen des Kolbens keine Luft aufgezogen wird.



- d) Entfernen Sie große Luftblasen, indem Sie sanft mit Ihren Fingern an die Spritze klopfen, bis die Luftblasen in der Spritze nach oben steigen.

Drücken Sie langsam den Kolben in die Spritze, um die Luft wieder in die Durchstechflasche zu drücken, bis die Lösung den oberen Rand der Spritze erreicht.

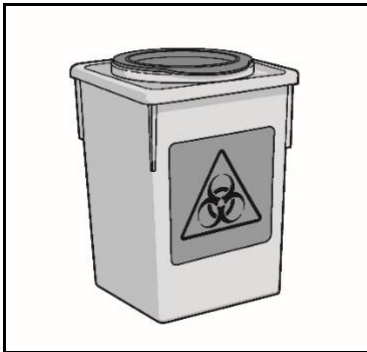
Wiederholen Sie diese Schritte, bis alle großen Luftblasen entfernt sind.



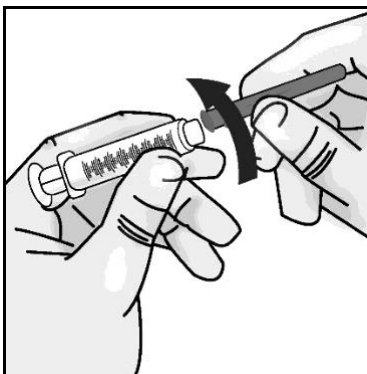


- e) Schrauben Sie die Spritze ab, ohne die Nadel von der Durchstechflasche zu entfernen, indem Sie die Nadel oben festhalten und die Spritze gegen den Uhrzeigersinn drehen.

Drehen Sie die Spritze wieder in die aufrechte Position.



- f) Werfen Sie die stumpfe 18-G-Aufziehkanüle zur Entnahme aus der Durchstechflasche und die Durchstechflasche in einen durchstichsicheren Behälter für spitze Gegenstände.

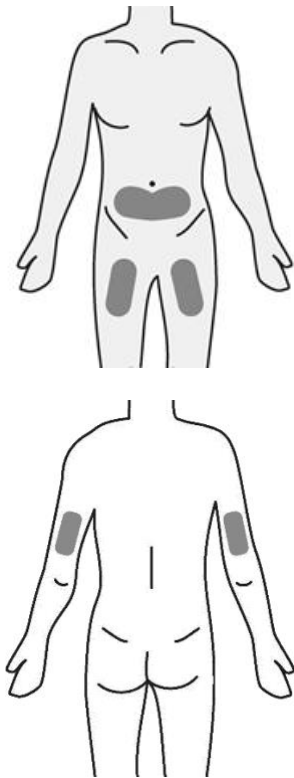


- g) Schrauben Sie die spitze 27-G-Injektionskanüle (0,4 mm x 13 mm) auf die Spritze.

Wichtig: Entfernen Sie die Nadelkappe beim Anbringen an der Spritze nicht von der Nadel.

Verwenden Sie **nicht** die stumpfe Nadel zur Entnahme aus der Durchstechflasche zum Injizieren von TAKHZYRO, da dies zu Schmerzen und Blutungen führen kann.

Schritt 4: Auswählen und Vorbereiten der Injektionsstelle



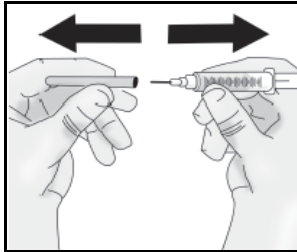
- a) Wählen Sie eine Injektionsstelle an Ihrem Bauch (Abdomen), Oberschenkel, oder Oberarm. Die Injektion sollte subkutan (unter die Haut) gegeben werden.
- b) Reinigen Sie Ihre Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer und lassen Sie die Haut vollständig trocknen.

Wichtig:

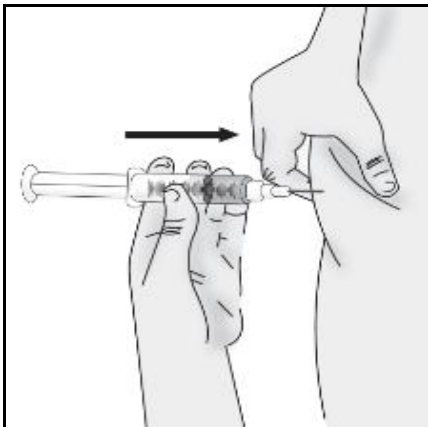
- Es ist wichtig, unterschiedliche Injektionsstellen zu verwenden, damit die Gesundheit der Haut nicht beeinträchtigt wird.
- Der von Ihnen gewählte Bereich für die Injektion sollte mindestens 5 cm von Narben oder Ihrem Bauchnabel entfernt sein. Wählen Sie keinen Bereich, in dem sich blaue Flecken befinden, der geschwollen ist oder schmerzt.
- Der äußere Bereich des Oberarms wird für die Selbstinjektion nicht empfohlen.

Schritt 5: Injizieren von TAKHZYRO

- c) Ziehen Sie die Nadelkappe gerade von der Spritze ab, ohne dabei die Nadel zu berühren. Ziehen Sie nicht am Kolben. Berühren Sie nicht die Nadelspitze und achten Sie darauf, dass sie keine anderen Oberflächen berührt.

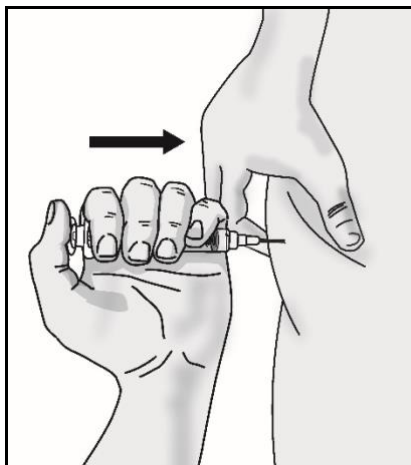


Wichtig: Injizieren Sie TAKHZYRO innerhalb von 2 Stunden nach Vorbereitung der Applikationsspritze bei Raumtemperatur. Die Applikationsspritze können Sie aber auch bei 2 °C bis 8 °C im Kühlschrank lagern und müssen sie innerhalb von 8 Stunden anwenden.

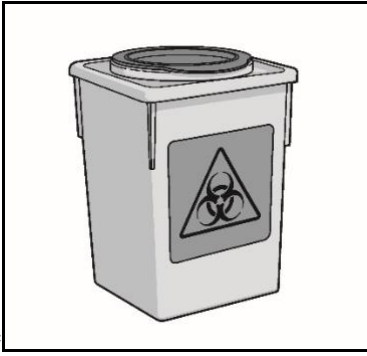


- d) Drücken Sie an Ihrer gereinigten Injektionsstelle ca. 3 cm Haut mit den Fingern sanft zusammen und führen Sie die Nadel ein.

Wichtig: Achten Sie darauf, in einen subkutanen Bereich (Bereich unter der Haut) zu injizieren, der nicht zu weit oben (in der Hautschicht) oder zu tief (im Muskel) liegt.



- e) Drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze, bis das Arzneimittel vollständig injiziert wurde. Lassen Sie die Hautfalte los und ziehen Sie die Nadel vorsichtig heraus. Setzen Sie die Kappe nicht wieder auf die Nadel.



- f)** Entsorgen Sie die spitze 27-G-Injektionskanüle (0,4 mm x 13 mm) und die Spritze in einem durchstichsicheren Behälter für spitze Gegenstände.