

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAKHZYRO 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
TAKHZYRO 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
TAKHZYRO 300 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAKHZYRO 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni unità (siringa preriempita) contiene 150 mg di lanadelumab* in 1 mL di soluzione.

TAKHZYRO 300 mg soluzione iniettabile (siringa preriempita o flaconcino)

Ogni unità (siringa preriempita o flaconcino) contiene 300 mg di lanadelumab* in 2 mL di soluzione.

*Lanadelumab è prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) tramite la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

La soluzione è da incolore a leggermente giallognola, con aspetto limpido o leggermente opalescente.

La soluzione ha un pH di circa 6,0 e un'osmolalità di circa 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TAKHZYRO è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dei pazienti con angioedema ereditario (HAE).

Posologia

Adulti e Adolescenti da 12 a meno di 18 anni

La dose iniziale raccomandata è di 300 mg di lanadelumab ogni 2 settimane. In pazienti che sono stabilmente liberi da attacchi con il trattamento, è possibile considerare una riduzione di dose a 300 mg di lanadelumab ogni 4 settimane, in particolare in pazienti di basso peso.

In pazienti con un peso corporeo inferiore a 40 kg, si potrebbe prendere in considerazione anche una dose iniziale pari a 150 mg di lanadelumab ogni 2 settimane. Nei pazienti che sono stabilmente liberi da attacchi con il trattamento, è possibile considerare una riduzione di dose a 150 mg di lanadelumab ogni 4 settimane.

Bambini di età compresa tra 2 e meno di 12 anni

La dose raccomandata di lanadelumab nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 12 anni dipende dal peso corporeo (vedere la tabella sottostante).

I pazienti con un peso corporeo compreso tra 20 e meno di 40 kg che sono stabilmente liberi da attacchi possono continuare con la stessa dose al raggiungimento dei 12 anni di età.

Tabella 1. Dose raccomandata nei bambini di età compresa tra 2 e meno di 12 anni

Peso corporeo (kg)	Dose iniziale raccomandata	Adattamento della dose
Da 10 a meno di 20 kg	150 mg di lanadelumab ogni 4 settimane	In pazienti con controllo degli attacchi insufficiente, è possibile considerare un aumento di dose a 150 mg di lanadelumab ogni 3 settimane
Da 20 a meno di 40 kg	150 mg di lanadelumab ogni 2 settimane	In pazienti che sono stabilmente liberi da attacchi con il trattamento, è possibile considerare una riduzione di dose a 150 mg di lanadelumab ogni 4 settimane
40 kg o più	300 mg di lanadelumab ogni 2 settimane	In pazienti che sono stabilmente liberi da attacchi con il trattamento, è possibile considerare una riduzione di dose a 300 mg di lanadelumab ogni 4 settimane

TAKHZYRO non deve essere usato per il trattamento di attacchi di HAE acuti (vedere paragrafo 4.4).

Dosi dimenticate

Si deve avvertire il paziente o la persona che assiste il paziente che, se si salta una dose di TAKHZYRO, è necessario assumere la dose non appena possibile. È possibile che sia necessario un adattamento della dose successiva programmata in base alla frequenza di assunzione prevista, per assicurarsi che trascorrono:

- almeno 10 giorni tra una dose e l'altra per i pazienti con un regime di somministrazione ogni 2 settimane,
- almeno 17 giorni tra una dose e l'altra per i pazienti con un regime di somministrazione ogni 3 settimane,
- almeno 24 giorni tra una dose e l'altra per i pazienti con un regime di somministrazione ogni 4 settimane.

Popolazioni speciali

Anziani

Non ci si aspetta che l'età influisca sull'esposizione a lanadelumab. Non è necessario alcun adattamento della dose per i pazienti sopra ai 65 anni di età (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica. Non ci si aspetta che l'insufficienza epatica influisca sull'esposizione a lanadelumab. Non è necessario alcun adattamento di dose nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza renale grave. Non ci si aspetta che l'insufficienza renale influisca sull'esposizione a lanadelumab o sul profilo di sicurezza. Non è necessario alcun adattamento di dose nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TAKHZYRO nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

TAKHZYRO è solo per somministrazione sottocutanea (s.c.).

Ogni unità di TAKHZYRO (siringa preriempita o flaconcino) è solo per singolo uso (vedere paragrafo 6.6).

L'iniezione deve essere ristretta ai siti di iniezione raccomandati: addome, cosce, e la parte superiore esterna delle braccia (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda l'alternanza del sito di iniezione.

Per gli adulti e gli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni), TAKHZYRO può essere auto-somministrato o somministrato da una persona che assiste il paziente solo dopo aver ricevuto istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea da un professionista sanitario.

Per i bambini (di età compresa tra 2 e meno di 12 anni), TAKHZYRO deve essere somministrato solo da una persona che assiste il paziente dopo aver ricevuto istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea da un professionista sanitario.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità. In caso di grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di TAKHZYRO deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento appropriato.

Generale

TAKHZYRO non deve essere usato per il trattamento di attacchi di HAE acuti. In caso di improvviso attacco di HAE, deve essere iniziato un trattamento individualizzato con un farmaco di salvataggio approvato.

Non vi sono dati clinici disponibili sull'uso di lanadelumab in pazienti con HAE con attività di c1-INH normale.

Interferenza con test di coagulazione

Lanadelumab può aumentare il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) a causa dell'interazione di lanadelumab con il saggio aPTT. I reagenti utilizzati nel test di laboratorio aPTT innescano la coagulazione intrinseca attraverso l'attivazione della callicreina plasmatica nel sistema di contatto. L'inibizione della callicreina plasmatica da parte di lanadelumab può aumentare l'aPTT in questo saggio. Nessuno degli aumenti dell'aPTT in pazienti trattati con TAKHZYRO era associato a eventi avversi di sanguinamento anormale. Non ci sono state differenze nel rapporto internazionale normalizzato (INR) tra i gruppi di trattamento.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita o flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmaco-farmaco dedicati. In base alle caratteristiche di lanadelumab, non sono attese interazioni farmacocinetiche con medicinali co-somministrati.

Come previsto, l'uso concomitante del farmaco di salvataggio inibitore della C1 esterasi determina un effetto additivo sulla risposta di lanadelumab-cHMWK in base al meccanismo d'azione (MOA) di lanadelumab e inibitore della C1 esterasi (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lanadelumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva o dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di lanadelumab durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se lanadelumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e diminuiscono fino a basse concentrazioni subito dopo; di conseguenza, un rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso durante questo breve periodo. Successivamente, lanadelumab potrebbe essere usato durante l'allattamento se clinicamente necessario.

Fertilità

L'effetto di lanadelumab sulla fertilità non è stato valutato negli esseri umani. Lanadelumab non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile nelle scimmie cynomolgus (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TAKHZYRO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa osservata più comunemente (52,4%) associata a TAKHZYRO è costituita da reazioni in sede di iniezione (ISR) tra cui dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione e

lividi in sede di iniezione. Di queste ISR, il 97% era di lieve intensità, il 90% si risolveva entro 1 giorno dall'esordio con una durata mediana di 6 minuti.

È stata osservata una reazione di ipersensibilità (prurito lieve e moderato, fastidio e formicolio della lingua) (1,2%), vedere paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 riassume le reazioni avverse osservate nello studio HELP che includeva 84 soggetti con HAE, che hanno ricevuto almeno una dose di TAKHZYRO.

La frequenza delle reazioni avverse elencate nella Tabella 2 è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto rara ($< 1/10\ 000$).

Tabella 2. Reazioni avverse segnalate con lanadelumab

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa al farmaco	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità*	Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea maculo-papulare	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione**	Molto comune
Esami diagnostici	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune

* L'ipersensibilità comprende: prurito, fastidio e formicolio della lingua.

** Le reazioni in sede di iniezione comprendono: dolore, eritema, lividi, fastidio, ematoma, emorragia, prurito, tumefazione, indurimento, parestesia, reazione, calore, edema ed eruzione cutanea.

I dati di sicurezza disponibili provenienti dall'estensione dello studio HELP sono coerenti con i dati di sicurezza provenienti dallo studio HELP (descritti nella Tabella 2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza di TAKHZYRO 300 mg/2 mL è stata valutata in un sottogruppo di 23 soggetti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni nello studio HELP e nell'estensione dello studio HELP. Nello studio SPRING è stata valutata anche la sicurezza di TAKHZYRO 150 mg/1 mL in 21 soggetti di età compresa tra 2 e meno di 12 anni (vedere paragrafo 5.1). Nello studio, nessun soggetto di età inferiore a 3,5 anni ha ricevuto lanadelumab. Non sono state identificate nuove reazioni avverse. I risultati relativi a sicurezza e tollerabilità nei soggetti pediatrici sono stati coerenti con i risultati complessivi dello studio per tutti i soggetti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio. Non ci sono informazioni disponibili per identificare potenziali segni e sintomi di sovradosaggio. Se dovessero verificarsi sintomi, si raccomanda un trattamento sintomatico. Non è disponibile alcun antidoto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti ematologici, farmaci usati nell'angioedema ereditario, codice ATC: B06AC05.

Meccanismo d'azione

Lanadelumab è un anticorpo monoclonale completamente umano (IgG1/catena leggera κ). Lanadelumab inibisce l'attività proteolitica della callicreina plasmatica attiva. L'aumento dell'attività della callicreina plasmatica porta ad attacchi di angioedema nei pazienti con HAE attraverso la proteolisi del chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK) per generare HMWK clivato (cHMWK) e bradichinina. Lanadelumab fornisce un controllo sostenuto dell'attività della callicreina plasmatica e limita quindi la generazione di bradichinina in pazienti con HAE.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni), l'inibizione dipendente dalla concentrazione della callicreina plasmatica, misurata come riduzione dei livelli di cHMWK, è stata dimostrata dopo somministrazione sottocutanea di TAKHZYRO 150 mg ogni 4 settimane, 300 mg ogni 4 settimane o 300 mg ogni 2 settimane in soggetti con HAE.

La relazione PK-PD tra TAKHZYRO e cHMWK è descritta da un modello farmacologico indiretto di esposizione-risposta. La velocità di formazione di cHMWK è stata ridotta al massimo del 53,7% con un IC_{50} di 5 705 ng/mL.

Per i bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni (150 mg ogni 4 settimane) e tra 6 e meno di 12 anni (150 mg ogni 2 settimane), la variazione percentuale media dei livelli di cHMWK rispetto al basale era simile a quella osservata nei pazienti adulti e adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni).

Efficacia e sicurezza clinica

Studio HELP

Lo studio HELP è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo a gruppi paralleli in 125 soggetti (115 adulti e 10 adolescenti) con HAE sintomatica di tipo I o II. I soggetti sono stati randomizzati a 1 di 4 bracci di trattamento parallelo, stratificati per tasso di attacchi basale, in un rapporto 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg ogni 4 settimane, lanadelumab 300 mg ogni 4 settimane o lanadelumab 300 mg ogni 2 settimane per iniezione sottocutanea) per il periodo di trattamento di 26 settimane.

L'età mediana (range) della popolazione in studio era di 42 anni (da 12 a 73 anni) con 88 soggetti di sesso femminile (70%). Una storia di attacchi di angioedema laringeo è stata riportata nel 65% (81/125) dei soggetti e il 56% (70/125) era in precedente profilassi a lungo termine (LTP). Durante il periodo di run-in dello studio, la percentuale di attacchi media era di 3,7 attacchi/mese con il 52% (65/125) di soggetti con ≥ 3 attacchi/mese.

Tutti i bracci di trattamento con TAKHZYRO hanno prodotto riduzioni statisticamente significative della percentuale media di attacchi di HAE rispetto al placebo su tutti gli endpoint primari e secondari nella popolazione Intent-to-Treat (ITT) (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati delle misure di efficacia primaria e secondaria - Popolazione ITT

Statistiche endpoint ^a	Placebo (N = 41)	Lanadelumab		
		150 mg ogni 4 settimane (N = 28)	300 mg ogni 4 settimane (N = 29)	300 mg ogni 2 settimane (N = 27)
Endpoint primario – Numero di attacchi di HAE dal giorno 0 al giorno 182				
Percentuale di attacchi mensile media LS (IC 95%) ^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)
Riduzione % rispetto a placebo (IC 95%) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
P-value ^d aggiustati		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Endpoint secondario – Numero di attacchi di HAE che hanno richiesto trattamento acuto dal giorno 0 al giorno 182				
Percentuale di attacchi mensile media LS (IC 95%) ^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)
Riduzione % rispetto a placebo (IC 95%) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
P-value ^d aggiustati		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Endpoint secondario – Numero di attacchi moderati o gravi di HAE dal giorno 0 al giorno 182				
Percentuale di attacchi mensile media LS (IC 95%) ^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)
Riduzione % rispetto a placebo (IC 95%) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
P-value ^d aggiustati		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Nota: IC = intervallo di confidenza; LS = minimi quadrati.

^a I risultati derivano da un modello di regressione di Poisson che tiene conto dell'eccessiva dispersione con effetti fissi per gruppo di trattamento (categorica) e percentuale di attacchi al basale normalizzata (continua) e il logaritmo del tempo in giorni in cui ciascun soggetto è stato osservato durante il periodo di trattamento come variabile di offset nel modello.

^b Percentuale di attacchi di HAE nel periodo di trattamento basato sul modello (attacchi/4 settimane).

^c La riduzione % rispetto al placebo corrisponde al 100%* (rapporto 1-tasso di incidenza). Il rapporto tra percentuali è il rapporto tra le percentuali di attacchi HAE del periodo di trattamento basato sul modello.

^d P-value aggiustati per test multipli.

La riduzione media della percentuale di attacchi di HAE è stata costantemente più alta tra i bracci di trattamento con TAKHZYRO rispetto al placebo, indipendentemente dalla storia al basale di LTP, attacchi laringei o percentuale di attacchi durante il periodo di run-in. La percentuale di soggetti liberi da attacchi è fornita nella Tabella 4.

Tabella 4. Percentuale di soggetti che erano liberi da attacchi durante il trattamento

Criteri	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg ogni 4 settimane	300 mg ogni 4 settimane	300 mg ogni 2 settimane
Periodo di trattamento (dal giorno 0 al giorno 182, 26 settimane)				
N	41	28	29	27
Liberi da attacchi	2%	39%	31%	44%

La percentuale di pazienti liberi da attacchi per le ultime 16 settimane dello studio (dal giorno 70 al giorno 182) è stata del 77% nel gruppo TAKHZYRO 300 mg ogni 2 settimane, rispetto al 3% dei pazienti del gruppo placebo.

Il 100% dei soggetti trattati con 300 mg ogni 2 settimane o ogni 4 settimane e l'89% con 150 mg ogni 4 settimane ha raggiunto una riduzione degli attacchi di HAE almeno del 50% rispetto al periodo di run-in.

Qualità della vita correlata alla salute

Tutti i gruppi di trattamento con TAKHZYRO hanno osservato un miglioramento dei punteggi totali e di dominio (funzionamento, affaticamento/umore, paura/vergogna e nutrizione) dell'Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) rispetto al gruppo placebo; il più grande miglioramento è stato osservato nel punteggio di funzionamento come mostrato nella Tabella 5. Una riduzione di 6 punti è considerata un miglioramento clinicamente significativo. La percentuale di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio totale dell'AE-QoL è stata del 65% (odds ratio vs. placebo, [IC 95% = 3,2 [1,1, 9,2]], 63% (2,9 [1,1, 8,1]) e 81% (7,2 [2,2, 23,4]), nei gruppi TAKHZYRO 150 mg ogni 4 settimane, 300 mg ogni 4 settimane e 300 mg ogni 2 settimane, rispettivamente, rispetto al 37% dei pazienti nel gruppo placebo.

Tabella 5. Variazioni nel punteggio AE-QoL^a del placebo rispetto a TAKHZYRO alla settimana 26 nello studio HELP

Variazione media LS (DS) dal basale alla settimana 26	Placebo	TAKHZYRO totale
Punteggio totale AE-QoL	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Punteggio funzionamento	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Punteggio affaticamento/umore	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Punteggio paura/vergogna	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Punteggio nutrizione	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Note: AE-QoL = Angioedema Quality of Life; LS = minimi quadrati; DS = deviazione standard.

^a Punteggi più bassi indicano una minore compromissione (o una migliore qualità della vita correlata alla salute).

Estensione dello studio HELP

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine, la farmacocinetica (PK) e l'impatto sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) di TAKHZYRO per la profilassi per prevenire gli attacchi di HAE sono stati valutati in un'estensione dello studio HELP in aperto non controllata.

Un totale di 212 soggetti adulti e adolescenti (≥ 12 anni) con HAE sintomatico di tipo I o II ha ricevuto almeno una dose di lanadelumab 300 mg ogni 2 settimane in questo studio, inclusi 109 soggetti che sono entrati come soggetti provenienti dallo studio HELP (rollover). I soggetti provenienti dallo studio HELP (rollover), indipendentemente dal gruppo di randomizzazione nello studio HELP, hanno ricevuto una singola dose di lanadelumab 300 mg all'inizio dello studio e non hanno ricevuto un trattamento aggiuntivo fino al verificarsi di un attacco di HAE. Dopo il primo attacco di HAE, tutti i soggetti hanno ricevuto un trattamento in aperto con lanadelumab 300 mg ogni 2 settimane. Lo studio ha anche incluso 103 soggetti nuovi o non provenienti dallo studio HELP (non rollover) (compresi 19 soggetti provenienti dallo studio di fase 1b) che avevano una percentuale storica di attacchi al basale di ≥ 1 attacco per 12 settimane. I soggetti non provenienti dallo studio HELP (non-rollover) hanno ricevuto lanadelumab 300 mg ogni 2 settimane all'inizio dello studio. I

soggetti sono stati autorizzati a iniziare l'autosomministrazione dopo aver ricevuto le prime 2 dosi da un professionista sanitario in clinica e aver completato un addestramento appropriato.

La maggior parte dei soggetti (173/212; 81,6%) che sono stati trattati in questo studio ha completato almeno 30 mesi di trattamento (sia i soggetti provenienti dallo studio HELP che non provenienti dallo studio). Il tempo medio (DS) nell'estensione dello studio HELP è stato di 29,6 (8,20) mesi. La maggior parte dei soggetti si è autosomministrato lanadelumab (60,6% di 8 018 iniezioni).

Durante l'estensione dello studio HELP, si è verificata una riduzione sostenuta dei tassi di attacco rispetto al basale, mostrando una risposta simile a TAKHZYRO sia nel gruppo di soggetti provenienti dallo studio HELP (92,4%) sia in quello di soggetti non provenienti dallo studio HELP (82,0%) e un tasso di riduzione complessivo dell'87,4%. Sebbene l'entità della riduzione del tasso di attacco nello studio HELP abbia limitato la possibilità di ulteriori riduzioni nello studio di estensione HELP, i tassi medi di attacco per i soggetti provenienti dallo studio HELP sono diminuiti ulteriormente al momento dell'analisi finale e variavano da 0,08 a 0,26 attacchi al mese. Inoltre, la percentuale media (DS) dei giorni senza attacchi è stata del 97,7 (6,0)% e la durata media (DS) del periodo senza attacchi è stata di 415,0 (346,1) giorni. La percentuale di pazienti con un periodo massimo senza attacchi di almeno 6 mesi o almeno 12 mesi è stata rispettivamente dell'81,8% e del 68,9%.

Popolazione pediatrica

Studio SPRING

Lo studio SPRING, uno studio di fase 3, multicentrico, in aperto, ha valutato la sicurezza e l'efficacia di TAKHZYRO per la profilassi nella prevenzione degli attacchi di HAE nei bambini. I regimi posologici si basavano sulle seguenti fasce d'età predefinite: i bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni dovevano ricevere lanadelumab 150 mg ogni 4 settimane e i bambini da 6 a meno di 12 anni di età lanadelumab 150 mg ogni 2 settimane. Il periodo complessivo del trattamento era di 52 settimane, equamente suddivise tra periodo di trattamento A e B. Allo studio hanno partecipato 21 soggetti pediatrici con un tasso di attacchi al basale ≥ 1 attacco in 3 mesi (12 settimane) e una diagnosi di HAE confermata di tipo I o II.

Nel periodo di trattamento A, i soggetti di età compresa tra 2 e <6 anni (n = 4) e tra 6 e <12 anni (n = 17) hanno ricevuto rispettivamente lanadelumab 150 mg ogni 4 settimane e lanadelumab 150 mg ogni 2 settimane. Il paziente più giovane incluso nello studio aveva 3,5 anni.

Nel periodo di trattamento B, i soggetti che stavano ricevendo lanadelumab 150 mg ogni 2 settimane (vale a dire, i soggetti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni) hanno potuto ridurre l'assunzione a 150 mg ogni 4 settimane, se erano ben controllati (ad es. senza attacchi) da 26 settimane con il trattamento con lanadelumab. Sette soggetti nel gruppo di età da 6 a meno di 12 anni sono passati a 150 mg ogni 4 settimane durante il periodo di trattamento B, e un soggetto (arruolato nel gruppo di età compresa tra 2 e meno di 6 anni) ha compiuto 6 anni durante il periodo di trattamento A ed è passato a 150 mg ogni 2 settimane durante il periodo di trattamento B, dopo aver avuto attacchi ricorrenti.

L'esposizione totale è stata di 5,5 anni-paziente nel gruppo del regime posologico "ogni 4 settimane" (range di età 3,5-10,4 anni) e di 14,47 anni-paziente nel gruppo del regime posologico "ogni 2 settimane" (range di età 6-10,9 anni).

In entrambi i gruppi di età, il regime posologico di TAKHZYRO ha portato a una riduzione del tasso medio di attacco di HAE rispetto al basale e a un aumento della percentuale di soggetti senza attacchi nel periodo di trattamento A (Tabella 6). Risultati simili sono stati osservati per il periodo di trattamento complessivo di 52 settimane.

Tabella 6. Risultati delle misure di efficacia

Criteria	TAKHZYRO
----------	----------

	150 mg ogni 4 settimane^a	150 mg ogni 2 settimane^a	Totale
Periodo di trattamento A (26 settimane)			
N	4	17	21
Tasso di attacco al basale, media (DS)	1,9 (1,0)	1,8 (1,6)	1,8 (1,5)
Tasso di attacco (attacchi/mese ^b), media (DS)	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
N. di soggetti senza attacchi (%)	3 (75,0)	14 (82,4)	17 (81,0)

^a Trattamento effettivamente ricevuto durante il periodo dello studio indicato.

^b Per mese si intende un periodo di 28 giorni. Calcolo relativo al periodo di trattamento di 26 settimane.

Immunogenicità

Sono stati rilevati molto comunemente anticorpi anti-farmaco (ADA). Non è stata osservata alcuna evidenza di impatto degli ADA sulla farmacocinetica, l'efficacia o la sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica a dose singola e multipla di lanadelumab è stata studiata in pazienti con HAE. La farmacocinetica di lanadelumab ha mostrato una risposta lineare dose-esposizione con dosi fino a 400 mg e un'esposizione riproducibile dopo somministrazione sottocutanea fino a 12 mesi. La biodisponibilità assoluta di lanadelumab dopo somministrazione sottocutanea non è stata determinata. Nello studio HELP, i pazienti trattati con 300 mg ogni 2 settimane hanno presentato l'area media (DS) sotto la curva nell'intervallo di dosaggio allo stato stazionario ($AUC_{tau, ss}$), la concentrazione massima allo stato stazionario ($C_{max, ss}$) e la concentrazione minima allo stato stazionario ($C_{min, ss}$) di 408 $\mu\text{g}\cdot\text{giorno}/\text{mL}$ (138), 34,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (11,2) e 25,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (9,18), rispettivamente. Il tempo previsto per raggiungere la concentrazione allo stato stazionario era di circa 70 giorni.

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, il tempo per raggiungere la concentrazione massima è di circa 5 giorni. Il sito di iniezione sottocutanea (coscia, braccio o addome) e l'autosomministrazione non hanno influenzato l'assorbimento di lanadelumab.

Distribuzione

Il volume medio (DS) di distribuzione di lanadelumab nei pazienti con HAE è di 14,5 litri (4,53). Lanadelumab è un anticorpo monoclonale terapeutico e non si prevede che si leghi alle proteine plasmatiche.

Eliminazione

Lanadelumab ha una clearance corporea totale (SD) media di 0,0297 L/h (0,0124) e un'emivita di eliminazione terminale di circa 14 giorni.

Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi specifici per valutare la farmacocinetica di lanadelumab in popolazioni speciali di pazienti, suddivise sulla base del sesso o dello stato di gravidanza.

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno mostrato che l'età, il sesso e l'etnia non hanno influenzato in modo significativo la farmacocinetica di lanadelumab. Il peso corporeo è stato

identificato come una covariata significativa che descriveva la variabilità della clearance e del volume di distribuzione di lanadelumab.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione sottocutanea di 150 mg ogni 4 settimane (da 2 a meno di 6 anni di età) e di 150 mg ogni 2 settimane (da 6 a meno di 12 anni di età), l'esposizione totale (ossia la $C_{avg,ss}$) a lanadelumab era simile a quella dei pazienti adulti e adolescenti (età compresa tra 12 e meno di 18 anni) che avevano ricevuto TAKHZYRO 300 mg ogni 2 settimane (il rapporto con gli adulti variava tra 0,8 e 1,11).

Insufficienza renale ed epatica

Poiché gli anticorpi monoclonali IgG vengono principalmente eliminati tramite catabolismo intracellulare, non si prevede che la compromissione renale o l'insufficienza epatica influenzino la clearance di lanadelumab.

A conferma di questo, in un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'insufficienza renale (GFR stimata: da 60 a 89 mL/min/1,73 m² [lieve, N = 98] e da 30 a 59 mL/min/1,73m² [moderata, N = 9]) non ha avuto effetto sulla clearance o sul volume di distribuzione di lanadelumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi a dosi ripetute che hanno valutato un'iniezione sottocutanea una volta a settimana in ratti (fino a 28 giorni) e scimmie cynomolgus (fino a 6 mesi), lanadelumab è stato ben tollerato a dosi fino a e incluse 50 mg/kg (dose massima testata) con nessuna tossicità di organo identificata. Le esposizioni nelle scimmie cynomolgus dopo 6 mesi di somministrazione sono state circa 23 volte maggiori di quelle osservate a 300 mg ogni 2 settimane in base all'AUC.

Non è previsto che lanadelumab interagisca direttamente con il DNA o altro materiale cromosomico, poiché è costituito interamente da amminoacidi presenti in natura e non contiene leganti inorganici o sintetici o altre porzioni non proteiche; pertanto non è stata condotta alcuna valutazione di genotossicità.

La cancerogenicità non è stata valutata negli animali in quanto in base all'approccio basato sul peso dell'evidenza, lanadelumab è considerato a basso rischio di cancerogenicità.

Gli effetti di lanadelumab sulla fertilità sono stati valutati in scimmie cynomolgus sessualmente mature. In uno studio di 13 settimane, la somministrazione sottocutanea di lanadelumab una volta a settimana non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile a dosi di 10 o 50 mg/kg (dose massima testata). Le esposizioni nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature nello studio di fertilità erano approssimativamente 20 e 22 volte maggiori di quelle osservate a 300 mg ogni 2 settimane basate rispettivamente su C_{max} e AUC.

Nello studio ePPND sulle scimmie cynomolgus gravide che hanno ricevuto una volta a settimana dosi di 10 o 50 mg/kg (dose massima testata), non sono stati osservati effetti correlati a lanadelumab su gravidanza e parto, sviluppo embrio-fetale, sopravvivenza, crescita e/o sviluppo postnatale della prole. Le esposizioni nello studio ePPND erano circa 32 volte maggiori di quelle osservate a 300 mg ogni 2 settimane in base all'AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fosfato disodico diidrato
Acido citrico monoidrato
Istidina
Cloruro di sodio
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

TAKHZYRO 150 mg e 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2 anni

TAKHZYRO 300 mg soluzione iniettabile in flaconcino

2 anni

L'iniezione deve essere somministrata entro 2 ore dalla preparazione della siringa dosatrice. Se non viene somministrata immediatamente dopo la preparazione, la siringa può essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C), protetta dalla luce e somministrata entro 8 ore.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 2 ore a 25 °C e per 8 ore da 2 °C a 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di preparazione precluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la soluzione (siringa preriempita o flaconcino) nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La soluzione (siringa preriempita o flaconcino) può essere conservata a una temperatura inferiore a 25 °C per un singolo periodo di 14 giorni, ma non oltre la data di scadenza. Non rimettere TAKHZYRO in frigorifero dopo averlo conservato a temperatura ambiente.

Dopo aver prelevato una siringa preriempita da una confezione multipla conservata in frigorifero, riporre le siringhe preriempite rimanenti in frigorifero fino al successivo utilizzo quando necessario.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del prodotto in flaconcino vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TAKHZYRO 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione in siringa preriempita con un tappo in gomma bromobutilica, un ago presaldato da 27G x 13 mm e cappuccio rigido. TAKHZYRO è disponibile in confezioni singole contenenti 1 o 2 siringhe preriempite e in confezioni multiple contenenti 6 siringhe preriempite (3 confezioni da 2).

TAKHZYRO 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2 mL di soluzione in siringa preriempita con un tappo in gomma bromobutilica, un ago presaldato da 27G x 13 mm e cappuccio rigido. TAKHZYRO è disponibile in confezioni singole contenenti 1 o 2 siringhe preriempite e in confezioni multiple contenenti 6 siringhe preriempite (3 confezioni da 2).

TAKHZYRO 300 mg soluzione iniettabile in flaconcino

2 mL di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo in gomma butilica rivestita e un sigillo in alluminio con cappuccio a strappo viola. TAKHZYRO è disponibile in confezione singola contenente un flaconcino da 2 mL e in confezioni multiple comprendenti 2 o 6 scatole, ogni scatola contenente 1 flaconcino.

Ogni confezione contiene anche i seguenti elementi:

- Siringa vuota da 3 mL
- Ago di accesso al flaconcino da 18G
- Ago per iniezione da 27G x 13 mm

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lanadelumab è fornito in siringhe preriempite monouso e flaconcini.

Prima dell'uso, la soluzione di TAKHZYRO deve essere ispezionata visivamente per l'aspetto. La soluzione deve essere chiara o leggermente gialla. Le soluzioni che sono scolorite o contenenti particelle non devono essere utilizzate.

Evitare di agitare in maniera vigorosa.

Passaggi della somministrazione

TAKHZYRO 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Dopo aver rimosso la siringa preriempita monouso dal frigorifero, attendere 15 minuti prima di eseguire l'iniezione per consentire alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente. La persona che assiste il paziente deve iniettare TAKHZYRO per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta del braccio (vedere paragrafo 4.2).

TAKHZYRO 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Dopo aver rimosso la siringa preriempita monouso dal frigorifero, attendere 15 minuti prima di eseguire l'iniezione per consentire alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente. Iniettare TAKHZYRO per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta del braccio (vedere paragrafo 4.2).

Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso. Gettare la siringa preriempita al termine dell'iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Tutti gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in un contenitore per materiali taglienti.

TAKHZYRO 300 mg soluzione iniettabile in flaconcino

Utilizzando una tecnica asettica, prelevare la dose prescritta di TAKHZYRO dal flaconcino con la siringa utilizzando un ago calibro 18.

Sostituire l'ago della siringa con un ago calibro 27 o con un altro ago adatto per l'iniezione sottocutanea. Iniettare TAKHZYRO per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio (vedere paragrafo 4.2).

Eliminare il flaconcino con l'eventuale contenuto inutilizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2018
Data del rinnovo più recente: 11 agosto 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Shire Human Genetic Therapies Inc.
400 Shire Way
Lexington, MA 02421
USA

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublino 2
D02 HW68
Irlanda

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco