1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TAKHZYRO 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TAKHZYRO 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Eine Einheit (Fertigspritze) enthält 150 mg Lanadelumab* in 1 ml Lösung.

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung (Fertigspritze oder Fertigpen)

Eine Einheit (Fertigspritze oder Fertigpen) 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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede TAKHZYRO 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze enthält 0,1 mg Polysorbat 80.
Jede TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung (in einer Fertigspritze oder im Fertigpen) enthält 0,2 mg Polysorbat 80.

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 2 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

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen. Bei Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, kann eine Dosisreduktion auf 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg kann auch eine Anfangsdosis von 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, kann eine Dosisreduktion auf 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden.

Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren

Die empfohlene Dosis Lanadelumab für Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren basiert auf dem Körpergewicht (siehe nachstehende Tabelle) und darf nur über eine Fertigspritze verabreicht werden.

Der Fertigpen wurde bei Kindern im Alter von 2 bis unter 12 Jahren nicht untersucht und darf deshalb nicht angewendet werden.

Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg, die stabil attackenfrei sind, können bei Vollendung des 12. Lebensjahres die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.

Tabelle 1. Empfohlene Dosis bei Kindern im Alter von 2 bis unter 12 Jahren

Körpergewicht (kg)	Empfohlene Anfangsdosis	Dosisanpassung
10 bis unter 20 kg	150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen	Eine Dosiserhöhung auf 150 mg Lanadelumab alle 3 Wochen kann bei Patienten mit unzureichender Kontrolle der Attacken in Erwägung gezogen werden
20 bis unter 40 kg	150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen	Eine Dosisreduktion auf 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen kann bei Patienten, die unter ei-

		ner Behandlung stabil attackenfrei sind, in Erwägung gezogen werden
40 kg oder mehr	300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen	Eine Dosisreduktion auf 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen kann bei Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, in Erwägung gezogen werden

Bei Patienten mit HAE und normalem C1-Esterase-Inhibitor (nC1-INH), bei denen die Anzahl der Attacken nach 3 Monaten Behandlung nicht ausreichend reduziert wurde, sollte ein Abbrechen der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

TAKHZYRO ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosen

Wenn eine TAKHZYRO-Dosis versäumt wird, ist der Patient oder die Betreuungsperson anzuweisen, die Dosis so schnell wie möglich zu verabreichen. Das nachfolgende Dosierungsschema muss abhängig von der beabsichtigten Häufigkeit der Dosisgabe gegebenenfalls angepasst werden, um folgende Abstände zu gewährleisten:

- mindestens 10 Tage zwischen den Dosen für Patienten, die alle 2 Wochen eine Dosis erhalten,
- mindestens 17 Tage zwischen den Dosen für Patienten, die alle 3 Wochen eine Dosis erhalten,
- mindestens 24 Tage zwischen den Dosen für Patienten, die alle 4 Wochen eine Dosis erhalten.

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).

Beeinträchtigung der Leber
Es wurden keine Studien zu Patienten mit Beeinträchtigung der Leber durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Beeinträchtigung der Leber Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab hat. Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Es wurden keine Studien zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab oder auf das Sicherheitsprofil hat. Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TAKHZYRO bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

TAKHZYRO ist ausschließlich zur subkutanen (s. c.) Anwendung vorgesehen.

Jede Einheit (Fertigspritze oder Fertigpen) 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 Injektionsstelle turnusmäßig zu wechseln.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) darf TAKHZYRO nur vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson angewendet werden, nachdem eine Schulung in der Technik zur subkutanen Injektion durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe erfolgt ist.

Bei Kindern (im Alter von 2- bis unter 12 Jahren) soll TAKHZYRO nur von einer Betreuungsperson verabreicht werden, die zuvor von einer medizinischen Fachkraft in der Technik der subkutanen Injektion geschult wurde.

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, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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. Im Falle einer HAE-Durchbruchsattacke ist eine individuell auf den Patienten abgestimmte Behandlung mit einer zugelassenen Bedarfsmedikation einzuleiten.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Lanadelumab bei HAE-Patienten mit normalem C1-INH vor (siehe Abschnitt 5.1).

Von Patienten mit HAE nC1-INH und Mutationen, die nicht mit der Kaskade des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS) assoziiert sind, wird kein Ansprechen auf TAKHZYRO erwartet. Es wird empfohlen, nach Möglichkeit genetische Untersuchungen gemäß den aktuellen HAE-Leitlinien durchzuführen und die Behandlung abzusetzen, wenn kein klinisches Ansprechen beobachtet wird (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

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. Die Hemmung von Plasmakallikrein durch 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 Fertigspritze oder Fertigpen, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Polysorbatgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro 150-mg-Fertigspritze und 0,2 mg Polysorbat 80 pro 300-mg-Fertigspritze oder -Fertigpen, entsprechend 0,1 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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 keinen oder 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 der Zunge) beobachtet (1,2 %), siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die in der HELP-Studie beobachteten Nebenwirkungen zusammengefasst; in diese Studie wurden 84 Teilnehmer mit HAE aufgenommen, die mindestens eine TAKHZYRO-Dosis erhielten, sowie Meldungen aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

Die Häufigkeit der in der Tabelle 2 aufgelisteten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 2. Im Zusammenhang mit Lanadelumab berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Makulo-papulöser 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 der Zunge.
**Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen: Schmerz, Erythem, blaue Flecken, Unbehagen, Hämatom, Blutung, Pruritus, Schwellung, Induration, Parästhesie, Reaktion, Wärmegefühl, Ödem, Ausschlag und Urtikaria.

Die vorliegenden Sicherheitsdaten aus der Erweiterungsstudie zu HELP stimmen mit den Sicherheitsdaten aus der HELP-Studie überein (siehe Tabelle 2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von TAKHZYRO 300 mg/2 ml wurde in der HELP-Studie und in der Erweiterungsstudie zu HELP an einer Untergruppe von 23 Studienteilnehmern im Alter von 12 bis unter 18 Jahren untersucht. In der SPRING-Studie wurde die Sicherheit von TAKHZYRO außerdem bei einer Dosierung von 150 mg/1 ml an 21 Studienteilnehmern im Alter von 2 bis unter 12 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Kein Studienteilnehmer unter 3,5 Jahren erhielt in dieser Studie Lanadelumab. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit der pädiatrischen Studienteilnehmer stimmten mit den Studienergebnissen für alle Studienteilnehmer überein.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de 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: Andere Hämatologika, 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 zur Proteolyse von hochmolekularem Kininogen (HMWK), bei der gespaltenes HMWK (cHMWK) und Bradykinin entstehen, was mit Entzündungen und Schwellungen im Zusammenhang mit HAE-Attacken einhergeht.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie bei erwachsenen und jugendlichen HAE-Patienten (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) wurde nach subkutaner Gabe von TAKHZYRO 150 mg alle 4 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen oder 300 mg alle 2 Wochen eine konzentrationsabhängige Hemmung von Plasmakallikrein, gemessen als Reduktion der cHMWK-Spiegel, nachgewiesen.

Die Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (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 und die mit der 50 %igen Hemmung (IC_{50}) assoziierte TAKHZYRO-Konzentration betrug 5 705 ng/ml.

Bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (150 mg alle 4 Wochen) und im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (150 mg alle 2 Wochen) ähnelte die beobachtete mittlere prozentuale Veränderung der cHMWK-Spiegel gegenüber dem Ausgangszeitpunkt denen der, bei erwachsenen und jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) Patienten beobachteten.

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, Lanadelumab 300 mg alle 4 Wochen oder Lanadelumab 300 mg alle 2 Wochen mittels subkutaner 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 den primären Endpunkt sowie alle sekundären Endpunkte in der *Intention-to-treat*(ITT)-Population statistisch signifikante Reduktionen der mittleren Rate der HAE-Attacken (Tabelle 3).

Tabelle 3. Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunkts und der sekundären Wirksamkeitsendpunkte – ITT-Population

Endpunktstatistik[a]	Placebo (N = 41)	Lanadelumab		
		150 mg alle 4 Wochen (N = 28)	300 mg alle 4 Wochen (N = 29)	300 mg alle 2 Wochen (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-Rate (LS)[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)
%-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 % × (1-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 4 angegeben.

Tabelle 4. Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer, bei denen während der gesamten Behandlung keine Attacken auftraten

Kriterien	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg alle 4 Wochen	300 mg alle 4 Wochen	300 mg alle 2 Wochen
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 2 Wochen 77 %, verglichen mit 3 % der Patienten in der Placebogruppe.

100 % der Studienteilnehmer unter 300 mg alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen und 89 % unter 150 mg alle 4 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 Gesamtpunktezahl 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 5 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 4 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen und 300 mg alle 2 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 5. 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, PK und Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life,* HRQoL) von TAKHZYRO zur Prophylaxe von HAE-Attacken wurden in einer offenen, unkontrollierten Erweiterungsstudie zu HELP untersucht.

Insgesamt 212 erwachsene und jugendliche (≥ 12 Jahre) Studienteilnehmer mit symptomatischem HAE Typ I oder Typ II erhielten in dieser Studie mindestens eine Dosis Lanadelumab (300 mg alle 2 Wochen), einschließlich 109 Studienteilnehmern, die aus der HELP-Studie übernommen wurden. Übernommene Teilnehmer (*Rollovers*) erhielten, unabhängig von ihrer Randomisierungsgruppe in der HELP-Studie, bei Eintritt in die Studie eine Einzeldosis mit 300 mg Lanadelumab und anschließend keine weitere Behandlung bis zum Auftreten einer HAE-Attacke. Nach der ersten HAE-Attacke erhielten alle *Rollovers* eine unverblindete Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen. An der Studie nahmen außerdem 103 neue oder nichtübernommene Studienteilnehmer (*Non-Rollovers*) (einschließlich 19 Studienteilnehmern aus der Phase-1b-Studie) teil, die zum Ausgangszeitpunkt eine Attacken-Rate in der Anamnese von ≥ 1 Attacke pro 12 Wochen aufwiesen. Die *Non-Rollovers* erhielten beim Eintritt in die Studie alle 2 Wochen 300 mg Lanadelumab. 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.

Die meisten Teilnehmer (173/212; 81,6 %), die in der Studie behandelt wurden, schlossen eine mindestens 30-monatige Behandlung ab (entweder als *Rollovers* oder als *Non-Rollovers*). Die mittlere (SD) Zeit in der Erweiterungsstudie zu HELP betrug 29,6 (8,20) Monate. Die meisten Teilnehmer injizierten sich Lanadelumab selbst (60,6 % von 8 018 Injektionen).

In der Erweiterungsstudie zu HELP wurde eine anhaltende Reduktion der Attacken-Rate im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt, mit einem ähnlichen Ansprechen auf TAKHZYRO in der Gruppe der *Rollovers* (92,4 %) und *Non-Rollovers* (82,0 %). Die Rate der Reduktion insgesamt betrug 87,4 %. Obwohl das Ausmaß der Reduktion der Attacken-Rate in der HELP-Studie das Potenzial für eine weitere Reduktion in der HELP-Erweiterungsstudie begrenzte, sanken die mittleren Attacken-Raten für die *Rollovers* zum Zeitpunkt der finalen Analyse weiter und lagen zwischen 0,08 und 0,26 Attacken pro Monat. Des Weiteren lag der mittlere (SD) prozentuale Anteil der attackenfreien Tage bei 97,7 (6,0) % und die mittlere (SD) Dauer der attackenfreien Phase bei 415,0 (346,1) Tagen. Der Anteil der Patienten mit einer maximalen attackenfreien Phase von 6 Monaten oder mehr bzw. 12 Monaten oder mehr lag bei jeweils 81,8 % bzw. 68,9 %.

CASPIAN-Studie

Bei der CASPIAN-Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 77 erwachsenen Teilnehmern zur Beurteilung der Wirksamkeit von Lanadelumab im Hinblick auf die Prävention von akuten Attacken des nicht-histaminvermittelten Angioödems bei Teilnehmern mit normalem C1-INH. Von den aufgenommenen Teilnehmern wiesen 5 (6,5 %) HAE nC1-INH mit bekannten Mutationen (FXII, PLG) auf, bei 13 Teilnehmern (16,9 %) lag HAE nC1-INH mit Angioödem in der familiären Vorgeschichte, jedoch ohne bekannte Mutation vor, und 59 Teilnehmer (76,6 %) litten an einem idiopathischen nicht-histaminvermittelten Angioödem und erfüllten nicht die klinische Definition von HAE. In keiner der Untergruppen wurde ein statistisch signifikanter therapeutischer Effekt im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Kinder und Jugendliche

SPRING-Studie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TAKHZYRO zur Prophylaxe von HAE-Attacken bei Kindern wurden in der offenen, multizentrischen Phase-3-Studie SPRING untersucht. Die Dosierungsschemata basierten auf den folgenden vorab definierten Altersgruppen: Kinder im Alter von 2 bis unter 6 Jahren erhielten Lanadelumab 150 mg alle 4 Wochen, und Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren erhielten Lanadelumab 150 mg alle 2 Wochen. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 52 Wochen, die zu gleichen Teilen in Behandlungsphase A und Behandlungsphase B aufgeteilt war. In die Studie wurden 21 pädiatrische Studienteilnehmer aufgenommen, die zum Ausgangszeitpunkt eine Attacken-Rate von ≥ 1 Attacke pro 3 Monate (12 Wochen) und eine bestätigte Diagnose von HAE Typ I oder II aufwiesen.

In Behandlungsphase A erhielten Teilnehmer im Alter von 2 bis < 6 Jahren (N = 4) Lanadelumab 150 mg alle 4 Wochen und Teilnehmer im Alter von 6 bis < 12 Jahren (N = 17) 150 mg alle 2 Wochen. Der jüngste in die Studie aufgenommene Patient war 3,5 Jahre alt.

In Behandlungsphase B konnten Studienteilnehmer, die Lanadelumab 150 mg alle 2 Wochen erhielten (d. h. Studienteilnehmer im Alter von 6 bis unter 12 Jahren), die Dosierung auf 150 mg alle 4 Wochen reduzieren, wenn ihre Erkrankung unter der Behandlung mit Lanadelumab 26 Wochen lang gut eingestellt war (z. B., wenn sie attackenfrei waren). Sieben Studienteilnehmer in der Altersgruppe im Alter von 6 bis unter 12 Jahren wurden während Behandlungsphase B auf 150 mg alle 4 Wochen umgestellt. Ein Studienteilnehmer (der in die Altersgruppe im Alter von 2 bis unter 6 Jahren aufgenommen worden war) wurde während Behandlungsphase A 6 Jahre alt und wurde während Behandlungsphase B auf 150 mg alle 2 Wochen umgestellt, nachdem bei diesem Patienten wiederkehrende Attacken aufgetreten waren.

Die Gesamtexposition betrug 5,5 Patientenjahre in der Gruppe mit dem Dosierungsschema „alle 4 Wochen" (Altersbereich 3,5–10,4 Jahre) und 14,47 Patientenjahre in der Gruppe mit dem Dosierungsschema „alle 2 Wochen" (Altersbereich 6–10,9 Jahre).

Das TAKHZYRO-Dosierungsschema führte in beiden Altersgruppen in der Behandlungsphase A zu einer Reduzierung der mittleren HAE-Attacken-Rate im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt und zu einem höheren prozentualen Anteil an attackenfreien Studienteilnehmern (Tabelle 6). Für die 52-wöchige Gesamtbehandlungsphase wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet.

Tabelle 6: Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte

Kriterien	TAKHZYRO		
	150 mg alle 4 Wochen[a]	150 mg alle 2 Wochen[a]	Gesamt
Behandlungsphase A (26 Wochen)			
n	4	17	21
Attacken-Rate zum Ausgangszeitpunkt (Attacken/Monat[b]), Mittelwert (SD)	1,9 (1,0)	1,8 (1,6)	1,8 (1,5)
Attacken-Rate unter Behandlung (Attacken/Monat[b]), Mittelwert (SD)	0,2 (0,3)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
Attackenfreie Studienteilnehmer, N (%)	3 (75,0)	14 (82,4)	17 (81,0)

[a] Die tatsächlich während des jeweiligen Studienzeitraums erhaltene Behandlung.

[b] Ein Monat ist definiert als 28 Tage. Die Attacken-Raten zum Ausgangszeitpunkt und unter Behandlung wurden jeweils über die 4–12-wöchige Beobachtungsphase und die 26-wöchige Behandlungsphase A berechnet.

Immunogenität

Sehr häufig wurden Anti-Wirkstoff-Antikörper (*Anti-drug antibodies*, ADA) nachgewiesen. Es wurden jedoch keine Hinweise auf Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.

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 2 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 µg*Tag/ml (138), 34,4 µg/ml (11,2) bzw. 25,4 µg/ml (9,18) auf. Die erwartete Dauer bis zum Erreichen der Steady-State-Konzentration betrug ca. 70 Tage.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung beträgt die Zeit bis zur maximalen Konzentration ca. 5 Tage. Die Stelle der subkutanen 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 oder Schwangeren durchgeführt.

Pharmakokinetische Populationsanalysen zeigten, dass Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keinen bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lanadelumab hatten. Das Körpergewicht wurde als wichtige Kovariante zur Beschreibung der Variabilität der Clearance und des Verteilungsvolumens von Lanadelumab identifiziert.

Kinder und Jugendliche

Nach subkutaner Anwendung von 150 mg alle 4 Wochen (im Alter von 2 bis unter 6 Jahren) und 150 mg alle 2 Wochen (im Alter von 6 bis unter 12 Jahren) war die Gesamtexposition (d. h. $C_{avg,ss}$) gegenüber Lanadelumab ähnlich wie bei erwachsenen und jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) Patienten, die TAKHZYRO 300 mg alle 2 Wochen erhielten, (das Verhältnis zu den Erwachsenen lag im Bereich von 0,8 bis 1,07).

Nieren- und Leberfunktionsbeeinträchtigung

Da monoklonale IgG-Antikörper hauptsächlich über den intrazellulären Stoffabbau eliminiert werden, ist nicht davon auszugehen, dass eine Nieren- oder Leberfunktionsbeeinträchtigung Einfluss auf die Clearance von Lanadelumab hat.

Dementsprechend hatte in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR]: 60 bis 89 ml/min/1,73 m^2 [leicht, N = 98] und 30 bis 59 ml/min/1,73 m^2 [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 subkutanen 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 2 Wochen basierend auf der AUC festgestellt wurden.

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Lanadelumab direkt in Interaktion mit DNA- oder anderem Chromosomen-Material tritt, da es vollständig aus natürlich vorkommenden Aminosäuren besteht und keine anorganischen oder synthetischen Linker oder anderen Nichtprotein-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 subkutane 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 2 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 2 Wochen basierend auf der AUC festgestellt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat-Dihydrat (E 339)
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Histidin

Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

TAKHZYRO 150 mg und 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2 Jahre

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Lösung (Fertigspritze oder Fertigpen) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lösung (Fertigspritze oder Fertigpen) kann 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.

Wenn eine Fertigspritze oder ein Fertigpen aus einer Bündelpackung aus dem Kühlschrank entnommen wird, legen Sie die verbleibenden Fertigspritzen oder Fertigpens bis zur späteren Verwendung in den Kühlschrank zurück.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TAKHZYRO 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze mit Brombutyl-Stopfen, fester (eingeklebter) 27-G-x-13-mm-Kanüle und festem Nadelschutz (rigid needle shield, RNS). TAKHZYRO ist als Einzelpackungen mit 1 oder 2 Fertigspritzen und als Bündelpackungen mit 6 (3 Packungen à 2) Fertigspritzen erhältlich.

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2 ml Lösung in einer Fertigspritze mit Brombutyl-Stopfen, fester (eingeklebter) 27-G-x-13-mm-Kanüle und festem Nadelschutz (rigid needle shield, RNS). TAKHZYRO ist als Einzelpackungen mit 1 oder 2 Fertigspritzen und als Bündelpackungen mit 6 (3 Packungen à 2) Fertigspritzen erhältlich.

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 ml Lösung in einer Fertigspritze mit Brombutyl-Stopfen, fester (eingeklebter) 27-G-x-13-mm-Kanüle und festem Nadelschutz (rigid needle shield, RNS) enthalten im Fertigpen. TAKHZYRO ist als Einzelpackungen mit 1 oder 2 Fertigpens und als Bündelpackungen mit 6 (3 Packungen à 2) Fertigpens erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lanadelumab ist in Einweg-Fertigspritzen oder -Fertigpens erhältlich.

Vor der Anwendung ist das Aussehen der TAKHZYRO-Lösung 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

TAKHZYRO 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Warten Sie nach dem Herausnehmen der Einweg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank 15 Minuten vor der Injektion, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann. TAKHZYRO ist durch die Betreuungsperson subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm zu injizieren (siehe Abschnitt 4.2).

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Warten Sie nach dem Herausnehmen der Einweg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank 15 Minuten vor der Injektion, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann. TAKHZYRO subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injizieren (siehe Abschnitt 4.2).

Jede Fertigspritze ist für die einmalige Anwendung bestimmt. Entsorgen Sie die Fertigspritze nach abgeschlossener Injektion.

TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

Warten Sie nach dem Herausnehmen des Einweg-Fertigpens aus dem Kühlschrank 30 Minuten vor der Injektion, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann. TAKHZYRO subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injizieren (siehe Abschnitt 4.2).

Jeder Fertigpen ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Entsorgen Sie den Fertigpen nach abgeschlossener Injektion.

Beseitigung

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

Alle Kanülen, Spritzen und Pens sind in einem durchstichsicheren Behälter für spitze Gegenstände zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Telefon: 0800 8253325
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com