

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAKHZYRO SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 300 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

TAKHZYRO 300 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 300 mg de lanadelumab* en solución de 2 **mL** ~~mL~~.

*Lanadelumab se produce en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es de incolora a amarillo pálido con aspecto transparente o levemente opalescente.

La solución tiene un pH de aproximadamente 6.0 y una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/**Kg**

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

TAKHZYRO está indicado para la prevención rutinaria de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes a partir de los 12 años.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con angioedema hereditario (AEH).

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes estables y sin crisis bajo tratamiento, se puede considerar reducir la dosis de 300 mg de lanadelumab a cada 4 semanas, especialmente en aquellos con un peso bajo.

TAKHZYRO no está destinado al tratamiento de crisis agudas de AEH (ver sección 4.4)

Olvido de una dosis

Si se olvida una dosis de TAKHZYRO, se debe indicar al paciente que se administre la dosis lo antes posible, asegurándose de dejar pasar al menos 10 días entre una dosis y otra.

Poblaciones especiales***Pacientes de edad avanzada***

No se prevé que la edad afecte a la exposición a lanadelumab. No es necesario un ajuste de dosis para pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se prevé que la insuficiencia hepática afecte a la exposición a lanadelumab o al perfil de seguridad. No es necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. No se prevé que la insuficiencia renal afecte a la exposición a lanadelumab. No es necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAKHZYRO SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 300 mg**Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de TAKHZYRO en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

TAKHZYRO está destinado solamente para administración subcutánea (s.c.).

Cada vial de TAKHZYRO es para un solo uso (ver sección 6.6).

La inyección debe limitarse a los lugares de inyección recomendados: el abdomen, los muslos y la zona superior externa de los brazos. (ver sección 5.2). Se recomienda rotar el lugar de inyección.

TAKHZYRO se puede autoadministrar o ser administrado por un cuidador solamente después de que hayan sido suficientemente entrenados en la técnica de inyección SC por un profesional sanitario.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleoTrazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deben anotar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad. En caso de reacción de hipersensibilidad grave, se debe suspender inmediatamente la administración de TAKHZYRO e instaurar el tratamiento apropiado.

General

TAKHZYRO no está destinado al tratamiento de crisis agudas de AEH. En caso de crisis intercurrente de AEH, se debe instaurar un tratamiento individualizado con un medicamento de rescate aprobado.

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de lanadelumab en pacientes con AEH con actividad normal de C1-INH.

Interferencia con la prueba de coagulación

Lanadelumab puede aumentar el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) debido a una interacción de lanadelumab con la prueba de TTPa. Los reactivos utilizados en la prueba de TTPa inician la coagulación intrínseca mediante la activación de la calicreína plasmática en el sistema de contacto. La inhibición de la calicreína plasmática por parte de lanadelumab puede aumentar el TTPa en esta prueba. Ninguno de los incrementos de TTPa en pacientes tratados con TAKHZYRO se asoció a acontecimientos adversos de sangrado anormal. No se mostraron diferencias en el INR (International Normalized Ratio) entre los grupos de tratamiento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios especializados de interacciones farmacológicas. De acuerdo a las características del lanadelumab, no se prevén interacciones farmacocinéticas con medicamentos de manera concomitante.

Como es de esperar, el uso concomitante del medicamento de rescate inhibidor de la C1 esterasa provoca un efecto aditivo sobre la respuesta del lanadelumab-eHMWK (cininógeno de alto peso molecular), de acuerdo al mecanismo de acción de lanadelumab y el inhibidor de la C1 esterasa (ver sección 5.1).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAKHZYRO SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 300 mg**

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

No existen datos, o estos son limitados, sobre el uso de lanadelumab en embarazadas. Los estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos relativos a la toxicidad para la reproducción o del desarrollo (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de lanadelumab durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si lanadelumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs se excretan en la leche materna durante los primeros días después del parto, reduciéndose a concentraciones bajas poco después; por tanto, no se puede descartar el riesgo para los niños alimentados con leche materna durante este breve periodo. Posteriormente, lanadelumab podría utilizarse durante la lactancia si fuera clínicamente necesario.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de lanadelumab sobre la fertilidad en seres humanos. Lanadelumab no tuvo efectos sobre la fertilidad de machos o hembras en macacos cangrejeros (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TAKHZYRO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

La reacción adversa observada con mayor frecuencia (52,4%) asociada a TAKHZYRO fue reacción en el lugar de inyección (RLI), incluyendo dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección y hematoma en el lugar de inyección. De estas RLI, el 97% eran de intensidad leve y el 90% se resolvieron en 1 día después de la aparición, con una mediana de duración de 6 minutos.

Se observó reacción de hipersensibilidad (prurito leve y moderado, molestias y hormigueo en la lengua) (1,2%), ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio HELP, que incluyó a 84 sujetos con AEH y que recibieron al menos una dosis de TAKHZYRO.

La frecuencia de las reacciones adversas indicadas en la tabla 1 se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con lanadelumab

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa al fármaco	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción maculopapular	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección**	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada	Frecuentes

*La hipersensibilidad incluye: prurito, molestias y hormigueo de la lengua.

**Las reacciones en la zona de inyección incluyen: dolor, eritema, equimosis, molestia, hematoma, hemorragia, prurito, hinchazón, induración, parestesia, reacción, calor, edema y erupción.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAKHZYRO SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 300 mg**Población pediátrica

La seguridad de TAKHZYRO se evaluó en un subgrupo de 23 sujetos de entre 12 y <18 años. Los resultados del análisis de subgrupo fueron consistentes con los resultados generales del estudio para todos los sujetos.

Inmunogenicidad

El tratamiento con lanadelumab se ha asociado al desarrollo de anticuerpos antifármaco (AAF) durante el tratamiento en un 11,9% (10/84) de los sujetos. Todos los títulos de anticuerpos fueron bajos. La respuesta AAF fue pasajera en el 20% (2/10) de los sujetos con AAF. El 2,4% (2/84) de los sujetos tratados con lanadelumab presentaron resultados positivos de anticuerpos neutralizantes.

El desarrollo de AAF, incluidos los anticuerpos neutralizantes, frente a TAKHZYRO no pareció afectar de forma adversa a los perfiles farmacocinético (FC) y farmacodinámico (FD) ni a la respuesta clínica.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. No hay información disponible para identificar signos y síntomas potenciales de sobredosis. Si se presentan síntomas, se recomienda administrar tratamiento sintomático. No se dispone de antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes hematológicos, medicamentos utilizados en angioedema hereditario, código ATC: B06AC05.

Mecanismo de acción

Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (IgG1/cadena ligera κ). Lanadelumab inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática. El aumento de la actividad de la calicreína plasmática provoca crisis de angioedema en pacientes con AEH mediante la proteólisis del cininógeno de alto peso molecular (HMWK por sus siglas en inglés) que genera escisión del HMWK (cHMWK por sus siglas en inglés) y bradicinina. Lanadelumab proporciona un control sostenido de la actividad de la calicreína plasmática y, por tanto, limita la generación de bradicinina en los pacientes con AEH.

Efectos farmacodinámicos

La inhibición dependiente de la concentración de la calicreína plasmática, medida según la reducción de los niveles de cHMWK, se demostró tras la administración SC de TAKHZYRO 150 mg cada 4 semanas, 300 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 2 semanas en sujetos con AEH.

La relación PK-PD entre TAKHZYRO y la cHMWK se describe mediante un modelo farmacológico de exposición-respuesta indirecta. La tasa de formación de cHMWK se vio reducida de forma máxima en un 53,7% con una CI_{50} de 5705 ng/mL

Eficacia clínica y seguridad*Estudio HELP*

El estudio HELP fue un estudio multicéntrico aleatorizado con doble enmascaramiento, grupos paralelos y controlado con placebo en 125 (115 adultos y 10 adolescentes) sujetos con AEH sintomático de tipo I o II. Los sujetos fueron aleatorizados a 1 de 4 grupos de tratamiento paralelos, estratificados según la tasa basal de crisis, a razón de 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg cada 4 semanas [c4sem], lanadelumab 300 mg cada 4 semanas [c4sem] o lanadelumab 300 mg cada 2 semanas [c2sem] por inyección SC) durante las 26 semanas del periodo de tratamiento.

La mediana (intervalo) de edad de la población del estudio era de 42 (12 a 73) años, y 88 sujetos eran de sexo femenino (70%). Se habían comunicado antecedentes de crisis de angioedema laríngeo en el 65% (81/125) de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAKHZYRO SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 300 mg

los sujetos, y un 56% (70/125) había recibido profilaxis a largo plazo. Durante el periodo de preinclusión, la tasa media de crisis era de 3,7 crisis/mes, donde un 52% (65/125) de los sujetos presentaban ≥ 3 crisis/mes. Todos los grupos de tratamiento con TAKHZYRO produjeron reducciones estadísticamente significativas en la tasa media de crisis de AEH frente al placebo en todas las variables principal y secundarias en la población con intención de tratar (ITT) (tabla 2).

Tabla 2. Resultados de las medidas de eficacia primarias y secundarias; población ITT

Estadística de variables ^a	Placebo (N=41)	Lanadelumab		
		150 mg c4sem (N=28)	300 mg c4sem (N=29)	300 mg c2sem (N=27)
Variable principal: número de crisis de AEH desde el día 0 al 182				
Tasa de crisis mensuales por media MC (IC del 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)
% de reducción relativo al placebo (IC del 95%) ^c		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Valores de <i>p</i> ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Variable secundaria: número de crisis de AEH que precisaron tratamiento agudo desde el día 0 al 182				
Tasa de crisis mensuales por media MC (IC del 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)
% de reducción relativo al placebo (IC del 95%) ^c		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Valores de <i>p</i> ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Variable secundaria: número de crisis de AEH moderadas o intensas desde el día 0 al 182				
Tasa de crisis mensuales por media MC (IC del 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)
% de reducción relativo al placebo (IC del 95%) ^c		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Valores de <i>p</i> ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001

Nota: IC=intervalo de confianza; MC=mínimos cuadrados.

^a Los resultados se derivan de un modelo de regresión de Poisson que toma en cuenta la sobredispersión con efectos fijos para la tasa de crisis por grupo de tratamiento (categórica) y basal normalizada (continua), y el logaritmo de tiempo en días que se observó a cada sujeto durante el periodo de tratamiento como variable de compensación en el modelo.

^b Tasa de crisis de AEH en el periodo de tratamiento según el modelo (crisis/4 semanas).

^c El % de reducción relativa al placebo corresponde al 100% * (razón de 1 menos tasa de incidencia). La razón de tasas es la razón de las tasas de crisis de AEH en el periodo de tratamiento según el modelo.

^d Valores de *p* ajustados para varios análisis.

La reducción media en la tasa de crisis de AEH fue considerablemente mayor en los grupos de tratamiento con TAKHZYRO frente al placebo, independientemente de los antecedentes basales de profilaxis a largo plazo, crisis laríngeas o tasa de crisis durante el periodo de preinclusión. El porcentaje de sujetos que no tuvieron crisis se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Porcentaje de sujetos sin crisis durante los periodos de tratamiento

Criterios	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg c4sem	300 mg c4sem	300 mg c2sem
Periodo de tratamiento (día 0 a día 182, 26 semanas)				
n	41	28	29	27
Sin crisis	2%	39%	31%	44%

El porcentaje de pacientes libres de crisis durante las últimas 16 semanas (día 70 a día 182) del estudio fue del 77% en el grupo de 300 mg c2sem frente al 3% de pacientes en el grupo de placebo.

El 100% de los sujetos que recibieron 300 mg c2sem o c4sem y el 89% de los que recibieron 150 mg c4sem alcanzaron una reducción de al menos el 50% en la tasa de crisis de AEH frente al periodo de preinclusión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAKHZYRO SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 300 mg**

Calidad de vida relacionada con la salud

En todos los grupos de tratamiento con TAKHZYRO se observó una mejoría en las puntuaciones del cuestionario de calidad de vida AE-QoL, totales y por dominios (funcionamiento, estado de ánimo/fatiga, miedo/vergüenza y nutrición), frente al grupo del placebo; la mayor mejoría se observó en la puntuación del dominio funcionamiento, como se muestra en la tabla 4. Una reducción de 6 puntos se considera mejoría de importancia clínica. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de importancia clínica en la puntuación total del AE-QoL fue del 65% (cociente de posibilidades frente al placebo, [IC del 95%]= 3,2 [1,1; 9,2]), 63% (2,9 [1,1; 8,1]) y 81% (7,2 [2,2; 23,4]), en los grupos de TAKHZYRO 150 mg c4sem, 300 mg c4sem y 300 mg c2sem, respectivamente, frente al 37% de los pacientes del grupo con placebo.

Tabla 4 Variación en la puntuación del AE-QoL^a - placebo frente a TAKHZYRO en la semana 26 en el estudio HELP

Variación en la media MC (DE) desde la situación basal en la semana 26	Placebo	TAKHZYRO total
Puntuación total del AE-QoL	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Puntuación del funcionamiento	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Puntuación del estado de ánimo/fatiga	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Puntuación del miedo/vergüenza	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Puntuación de la nutrición	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Nota: AE-QoL= calidad de vida con angioedema; DE=desviación estándar; MC=mínimos cuadrados.

^a Las puntuaciones más bajas indican una menor afectación (o una mejor calidad de vida relacionada con la salud).

Extensión del estudio HELP

La seguridad y eficacia a largo plazo de TAKHZYRO para profilaxis en la prevención de las crisis de AEH se evaluó en una extensión a largo plazo y abierta del estudio HELP.

Un total de 212 sujetos adultos y adolescentes con AEH sintomático de tipo I o II recibieron al menos una dosis de lanadelumab en este estudio, incluidos 109 sujetos que ingresaron como sujetos de prolongación del estudio HELP y 103 sujetos nuevos o sin prolongación (incluidos 19 sujetos del estudio de fase 1b) que tenían antecedentes de una tasa basal de crisis ≥ 1 crisis por 12 semanas. Se permitió a los sujetos iniciar la autoadministración tras recibir las primeras 2 dosis con un profesional sanitario en el centro médico y de completar la instrucción correspondiente. El análisis provisional indica que el efecto se mantuvo hasta durante un año de tratamiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética a dosis únicas y múltiples de lanadelumab en pacientes con AEH. La farmacocinética de lanadelumab mostró una respuesta dosis-exposición lineal con dosis de hasta 400 mg y una exposición reproducible tras la administración subcutánea hasta los 12 meses. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de lanadelumab tras la administración subcutánea. En el estudio HELP, los pacientes tratados con 300 mg c2sem presentaron una media (DE) del área bajo la curva durante el intervalo de administración en el estado de equilibrio ($AUC_{\tau,ee}$), una concentración máxima en el estado de equilibrio ($C_{\max,ee}$) y una concentración mínima en el estado de equilibrio ($C_{\min,ee}$) de 408 $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{mL}$ (138), 34,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (11,2) y 25,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (9,18), respectivamente. El tiempo previsto hasta alcanzar la concentración en estado de equilibrio fue de aproximadamente 70 días.

Absorción

Tras la administración SC., el tiempo hasta la concentración máxima es de aproximadamente 5 días. Ni el lugar de inyección SC (muslo, brazo o abdomen) ni la autoadministración afectaron a la absorción de lanadelumab.

Distribución

El volumen de distribución medio (DE) de lanadelumab en pacientes con AEH es de 14,5 litros (4,53). Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal terapéutico que no se prevé que se una a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAKHZYRO SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 300 mg**

Lanadelumab tiene un aclaramiento corporal total medio (DE) de 0,0297 l/h (0,0124) y una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 14 días.

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar la farmacocinética de lanadelumab en poblaciones especiales de pacientes, incluyendo sexo, edad, mujeres embarazadas o pacientes con insuficiencia hepática o renal.

En un análisis farmacocinético poblacional, tras corregir en función del peso corporal, no fue evidente la influencia del sexo o la edad (12 a 75 años) sobre el aclaramiento o el volumen de distribución de lanadelumab.

Aunque el peso corporal fue identificado como covariable importante que describe la variabilidad del aclaramiento, una pauta posológica de 300 mg cada 2 semanas proporcionó una exposición suficiente para la indicación (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática y renal

Como los anticuerpos monoclonales IgG se eliminan principalmente mediante el catabolismo intracelular, no se prevé que la insuficiencia hepática o renal influya en el aclaramiento de lanadelumab.

Por tanto, en un análisis farmacocinético poblacional, la insuficiencia renal (TFG estimada: 60 a 89 ~~mL~~ mL/min/1,73 m² [leve, N=98] y 30 a 59 ~~mL~~ mL/min/1,73 m² [moderada, N=9]) no tuvo ningún efecto sobre el aclaramiento ni el volumen de distribución de lanadelumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios con dosis repetidas que evaluaron la inyección SC semanal en ratas (hasta 28 días) y macacos cynomolgus (hasta 6 meses), lanadelumab se toleró bien a dosis de hasta 50 mg/**Kg** inclusive (dosis más alta evaluada) y no se identificaron órganos de toxicidad. Las exposiciones en macacos cynomolgus tras 6 meses de administración eran aproximadamente 23 veces más altas que las observadas con la administración de 300 mg cada 2 semanas en base al AUC.

No se prevé que el lanadelumab interactúe directamente con el ADN u otros materiales cromosómicos, ya que está conformado en su totalidad de aminoácidos naturales y no contiene conectores inorgánicos o sintéticos ni otras partes no proteicas; por tanto, no se ha llevado a cabo ninguna evaluación de genotoxicidad.

No se ha evaluado la carcinogenicidad en animales, ya que, según el enfoque de peso de la evidencia, se considera que lanadelumab conlleva un riesgo bajo de carcinogenicidad.

Los efectos de lanadelumab sobre la fertilidad se evaluaron en macacos cynomolgus sexualmente maduros. En un estudio de 13 semanas, la administración SC semanal de lanadelumab no tuvo efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras a dosis de 10 o 50 mg/**Kg** ~~kg~~ (dosis más alta evaluada). Las exposiciones en macacos cynomolgus sexualmente maduros del estudio sobre fertilidad eran aproximadamente 20 y 22 veces más altas que las observadas en la administración de 300 mg cada 2 semanas, en base a la C_{máx} y el AUC, respectivamente. En el estudio ePPND en macacos cynomolgus hembras preñadas que recibieron dosis semanales de 10 o 50 mg/kg (dosis más alta evaluada), no hubo efectos asociados al lanadelumab sobre la preñez y el parto, el desarrollo embrionario, la supervivencia, el crecimiento y/o el desarrollo posnatal de las crías. Las exposiciones del estudio ePPND eran aproximadamente 32 veces más altas que las observadas con la administración de 300 mg cada 2 semanas, en base al AUC.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Fosfato disódico dihidratado, Monohidrato de ácido cítrico, L-Histidina, Cloruro de sodio, Polisorbato 80 y Agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAKHZYRO SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 300 mg**

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 2 horas a 25 °C y durante 8 horas entre 2 °C y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el modo de preparación evite los riesgos de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente.

De no utilizarse inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. TAKHZYRO debe administrarse dentro de las 2 horas siguientes a la preparación de la jeringa. Si no se administra inmediatamente tras la preparación, la jeringa puede conservarse en **el refrigerador** (entre 2 °C y 8 °C), protegida de la luz, y administrarse en un plazo de 8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en **el refrigerador** (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los viales pueden conservarse por debajo de los 25 °C por un solo periodo de 14 días pero sin sobrepasar la fecha de caducidad. Después de su conservación a temperatura ambiente, no volver a refrigerar TAKHZYRO para su conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2 **mL** de solución en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón de caucho butílico recubierto y un sello de aluminio con tapa *flip-off* violeta. Tamaño del envase: 1 vial.

Cada envase contiene también los siguientes componentes:

- Jeringa de 3 **mL** vacía
- Aguja de acceso al vial de calibre 18
- Aguja para inyección de 0,4 x 13 mm (27 G x ½ pulgada)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Lanadelumab se presenta en viales de un solo uso.

Antes del uso, se debe inspeccionar visualmente el aspecto de cada vial. La solución debe ser transparente o amarillo pálido. No se deben utilizar aquellas soluciones que hayan cambiado de color o que contengan partículas.

Evitar la agitación vigorosa.

Pasos de administración

Utilizando una técnica aséptica, extraer la dosis prescrita de TAKHZYRO del vial a la jeringa mediante la aguja de calibre 18.

Cambiar la aguja de la jeringa por una aguja de calibre 27 u otra adecuada para la inyección SC. Inyectar TAKHZYRO por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo (ver sección 4.2).

Desechar el vial con todo el contenido sin usar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Todas las agujas y jeringas deben desecharse en un recipiente para objetos punzocortantes.

Fecha de la última revisión de este prospecto: **Nov 2018**.

2018-0000328-R