

A graphic element consisting of two curved, overlapping shapes, one red and one teal, positioned above the letter 'O' in the brand name.

TAKHZYRO[®]
lanadelumab inyección subcutánea

MONOGRAFÍA

Índice

Abreviaturas	3
1. Angioedema hereditario – visión general	4
1.1. Introducción	4
1.2. Epidemiología	4
1.3. Manifestaciones clínicas del AEH	4
1.4. Fisiopatología	5
1.5. Clasificación del AEH	7
1.6. Diagnóstico de AEH	7
2. TAKHZYRO® (lanadelumab) • Farmacología	9
2.1. Descripción	9
2.2. Indicación	9
2.3. Farmacodinámica	9
2.4. Farmacocinética	10
2.5. Interacciones Medicamentosas	11
3. Estudios preclínicos	12
4. Estudios clínicos	13
4.1. Estudio de fase 1a	13
4.2. Estudio de fase 1b	13
4.3. Fase III: estudio HELP	14
5. Eficacia clínica – estudio HELP	16
5.1. Métodos	16
5.2. Pacientes	17
5.3. Eficacia	19
5.4. Calidad de vida	24
6. Eventos adversos	26
6.2. Conclusiones de laboratorio	27
6.3. Reacciones de hipersensibilidad	27
6.4. Anticuerpos Antifármacos	27
7. Posología y modo de uso	28
7.1. Posología	28
7.2. Dosis olvidadas	28
7.3. Método de administración	28
Referencias	29

Abreviaturas

ADA	Anticuerpo antifármaco (ADA – <i>antidrug antibody</i>)
AEH	Angioedema hereditario
AEH-C1-INH	Angioedema hereditario con déficit de C1-INH
BK	Bradiquinina
C1-INH	Inhibidor de enzima C1 esterasa
DE	Desviación Estandar
HMWK	Quininógeno de alto peso molecular (<i>high molecular weight kininogen</i>)
HMWKc	Quininógeno de alto peso molecular escindido
HRQoL	Calidad de vida relacionada con la salud (<i>health-related quality of life</i>)
PRCP	Prolilcarboxilpeptidasa
SC	Subcutánea
t-PA	Activador de plasminógeno tisular
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
u-PA	Activador de plasminógeno tipo uroquinasa

1. Angioedema hereditario – visión general

1.1. Introducción

El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad caracterizada por crisis de edema que involucran múltiples órganos¹. Puede causarse por la deficiencia cuantitativa o cualitativa del inhibidor de C1 (C1-INH)². El edema es localizado, no inflamatorio, asimétrico, desfigurante y autolimitado; ocurre en la dermis profunda, tejidos subcutáneos o submucosa¹.

El término AEH se aplica al angioedema recurrente causado por exceso de bradiquinina, de origen hereditario autosómico dominante¹. Sin embargo, aunque la mayoría de los casos tengan origen hereditario, aproximadamente una tercera parte ocurre por mutaciones espontáneas en el gen *SERPING1*².

1.2. Epidemiología

El AEH es una enfermedad rara. La prevalencia estimada es de 1/50.000 (variación 1/10.000 a 1/150.000)³.

Es una enfermedad subdiagnosticada; con frecuencia, el tiempo entre los primeros síntomas y el diagnóstico es largo^{1,3}. Los pacientes se consultan con un promedio de 4,4 médicos antes de recibir el diagnóstico correcto y el 65% de ellos tuvieron diagnóstico incorrecto a lo largo de la jornada¹. Datos españoles indicaron un retardo promedio de 13 años para que se obtenga el diagnóstico correcto⁴.

No hay predominancia de sexo, pero se sabe que mujeres suelen presentar formas más graves de la enfermedad, posiblemente debido a efectos relacionados con el estrógeno⁵.

1.3. Manifestaciones clínicas del AEH

El AEH se manifiesta a través de episodios de edema, involucrando la piel y la submucosa de diferentes órganos. El AEH no está asociado con la urticaria o prurito, pero a veces los pacientes pueden reportar sensación de ardor en la región del edema. Las crisis generalmente tienen inicio lento, con duración de horas. Los lugares más comúnmente afectados son: faz, extremidades, genitales, orofaringe, laringe y aparato digestivo^{1,2}. Las manifestaciones más graves son los edemas ubicados en la laringe, que pueden llevar a la obstrucción de las vías aéreas y asfixia. Un estudio retrospectivo ha demostrado que antes del tratamiento específico para AEH ser universalmente introducido, el 25%-40% de los pacientes con AEH morían por asfixia⁶.

Los síntomas abdominales del AEH, resultantes de extravasación extracelular de fluidos en la región intestinal, incluyen: dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos y diarrea. El angioedema abdominal puede incluso mimetizar un cuadro de abdomen agudo quirúrgico².

Del 15% al 30% de los pacientes pueden tener edemas simultáneos en múltiples lugares⁷.

Cuando no son tratados, los episodios duran generalmente 48 a 72 horas y no mejoran con

antihistamínicos, corticosteroides o epinefrina¹.

Pueden ocurrir síntomas prodrómicos, como eritema marginado (serpiginoso) y dolor muscular^{1,2}. Sin embargo, la presencia de urticaria con prurito favorece el diagnóstico de angioedema histaminérgico, haciendo improbable el diagnóstico de AEH¹.

Los síntomas generalmente empiezan entre 5 y 11 años de edad. Un estudio de registro de pacientes en España encontró que el promedio de edad de inicio de los síntomas es de 12,6 años ($\pm 10,5$), con variación de 0 a 65 años⁴. Historial familiar positivo para angioedema aumenta la sospecha clínica de AEH. Sin embargo, ausencia de historial familiar no excluye el diagnóstico, porque hasta el 25% de los pacientes pueden presentar mutaciones (*nuevamente*)⁸.

1.4. Fisiopatología

El AEH deriva, en la mayoría de los casos, de la deficiencia de inhibidor de C1 (C1-INH), que, a su vez, lleva a una activación descontrolada de la calicreína y consecuente exceso de bradiquinina, que es mediador responsable de las crisis de angioedema².

El C1-INH regula diferentes vías de señalización en el organismo, como el sistema complemento, vía de contacto y la vía fibrinolítica. El sistema complemento es un complejo proteico polimolecular constituido por diferentes sustancias que se encuentran en el plasma sanguíneo y en las membranas celulares, desempeñando un papel importante en los distintos tipos de reacciones inmunoinflamatorias⁹.

El componente C1 del complemento es el primero a activarse en la vía clásica del sistema complemento. El C1-INH controla la activación espontánea de C1 y esto lo hace regulador primario de la activación de la vía clásica del complemento.³

Individuos con AEH presentan deficiencia cuantitativa o cualitativa de inhibidor de C1-INH, una enzima de la familia SERPINA, que actúa como serinoproteasa.³



AEH deriva, en la mayoría de los casos, de la deficiencia de inhibidor de C1 (C1-INH), que, a su vez, lleva a una activación descontrolada de la calicreína y consecuente exceso de bradiquinina, que es mediador responsable de las crisis de angioedema².

El C1-INH regula no sólo la actividad del complemento, sino también tiene un papel importante en el sistema calicreína-kinina (vía de contacto) y en la vía fibrinolítica².

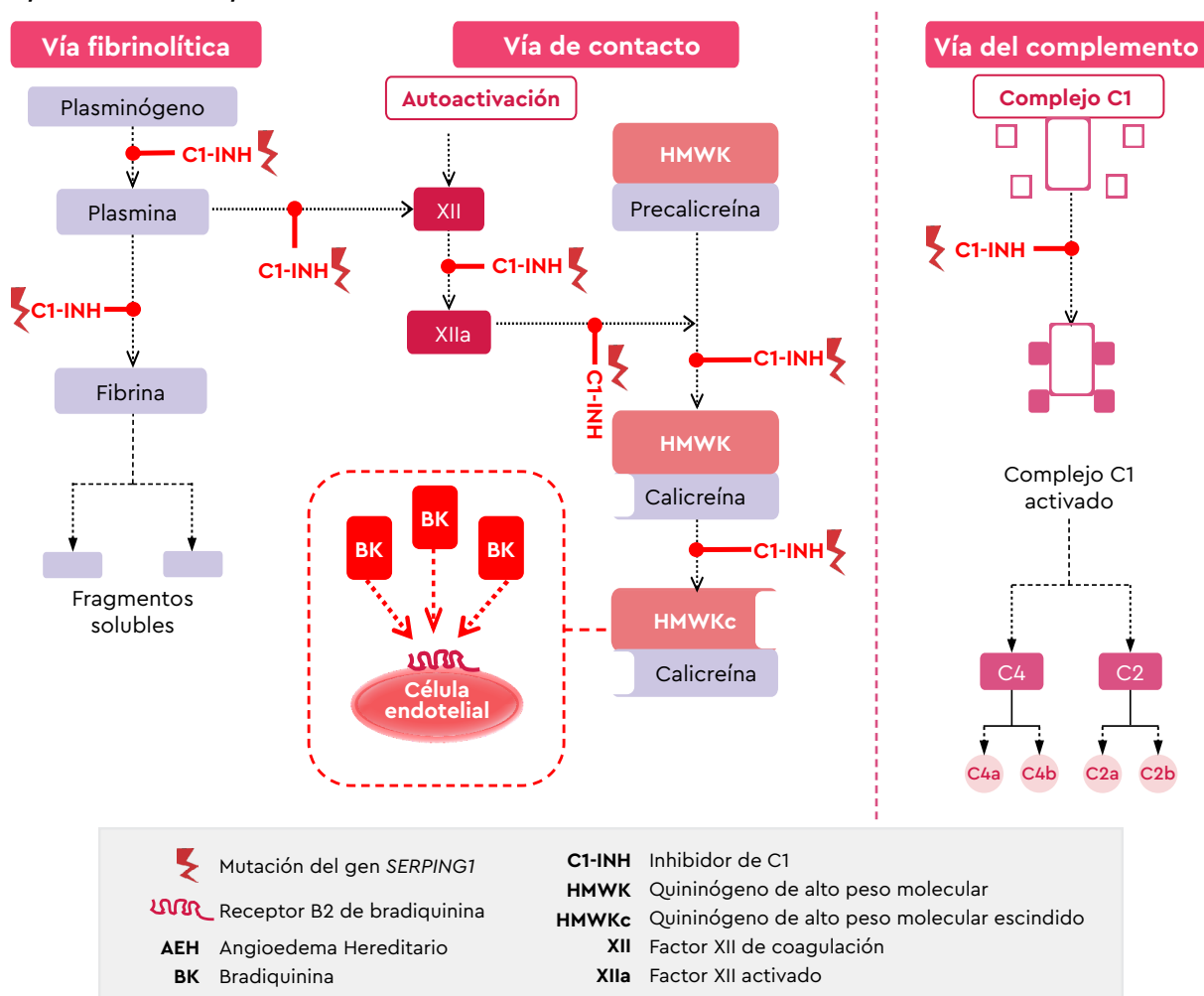
A pesar del nombre, el C1-INH inhibe muchas otras proteínas además del C1, incluyendo el factor XII de coagulación, el factor XI y la plasmina^{1,2}. Así, el C1-INH es un potente inhibidor de

activación de diferentes vías metabólicas, incluyendo la vía del complemento, de la coagulación y la producción de cininas (vía de contacto); su deficiencia lleva a un aumento de la actividad de la calicreína, que, a su vez, promueve la escisión de quinínogeno de alto peso molecular (HMWK) en quinínogeno escindido, dando como resultado la formación de bradiquinina².

La imagen 1 ilustra de manera esquemática el papel del C1-INH. La mutación del gen *SERPING1* lleva a una deficiencia cuantitativa o cualitativa de C1-INH, con impacto en la vía fibrinolítica, de contacto y de complemento¹¹. A pesar de que el C1-INH no puede regular la activación de la vía fibrinolítica en el AEH, es interesante observar que el AEH no está relacionado con tendencias hemorrágicas².

La deficiencia del C1-INH en el AEH tiene como principal consecuencia el aumento de la activación del sistema calicreína-cinina, con aumento de la producción de bradiquinina, lo que, a su vez, aumenta la permeabilidad vascular, causando edema^{2,8,11}.

Imagen 1. Fisiopatología de AEH y representación esquemática del papel del C1-INH. Adaptado de Weis, 2009¹¹ e Zuraw, 2008¹²



Las cascadas proteolíticas de la fibrinólisis, contacto y complemento se activan durante las crisis de AEH. El C1-INH es un sustrato "suicida" en estas vías, que se consume cada interacción. De esta manera, la producción de la bradiquinina en la vía de contacto sigue descontroladamente, causando edema.

1.5. Clasificación del AEH

Con base en la presencia o la ausencia de deficiencia de C1-INH, se han definido tres tipos de AEH¹:

A. AEH con deficiencia cuantitativa de C1-INH (anteriormente llamado tipo I)

Caracterizado por la reducción cuantitativa de C1-INH, con niveles más bajos que el 50% de los valores normales y consecuente reducción de la actividad funcional. Es la forma más prevalente, representando del 80% al 85% de los casos de AEH¹.

B. AEH con disfunción de C1-INH (anteriormente llamado tipo II)

Este tipo posee niveles normales o altos de C1-INH, pero con comprometimiento de la función. Representa aproximadamente el 15% de los casos¹.

C. AEH con C1-INH normal (anteriormente llamado tipo III)

Identificado más recientemente, este tipo afecta principalmente a las mujeres. La sintomatología clínica es similar, pero sin deficiencia cuantitativa o cualitativa de C1-INH¹. Entre los subtipos conocidos, podemos mencionar el AEH con C1-INH normal y mutación de F-XII y el AEH con C1-INH normal y defecto genético desconocido¹.

1.6. Diagnóstico de AEH

1.6.1. Exámenes de laboratorio

Se debe realizar una selección en individuos con sospecha diagnóstica clínica de AEH. La dosificación sérica de C4 se puede utilizar como prueba de selección, considerando que la deficiencia de C1-INH lleva a la activación del complemento y consumo de C4; los niveles de C4 suelen estar bajos aún fuera de los periodos de crisis¹. Solamente del 2% al 5% de los casos de AEH los niveles de C4 pueden estar normales en los periodos entre las crisis¹.

Además de la medición de los niveles séricos de C4, se debe realizar evaluación cuantitativa y/o funcional de C1-INH. La evaluación funcional de C1-INH generalmente se hace solamente cuando el resultado cuantitativo es normal¹.

Por el hecho de que entre el 2% y el 5% de los pacientes presentan niveles normales de C4 entre las crisis, en el caso de C4 normal y sospecha de AEH, se debe repetir la dosificación de C4 durante la crisis de angioedema. Si la prueba es normal y también el paciente tiene niveles cuantitativos y funcionalidad normales de C1-INH, la presencia de historial familiar sugiere el diagnóstico de AEH con C1-INH normal¹.

El análisis del gen codificador de C1-INH, el *SERPING1*, se puede hacer en los casos de diagnóstico indefinido o para fines de investigación¹.

1.6.2. Criterios diagnósticos de AEH

Los criterios diagnósticos de AEH con deficiencia de C1-INH (AEH-C1-INH) se pueden consultar en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de AEH con deficiencia de C1-INH¹

I	Criterios clínicos primarios	a) Angioedema subcutáneo no inflamatorio con duración > 12 horas b) Dolor abdominal de etiología orgánica indefinida con duración > 6 horas c) Edema de laringe
II	Criterios clínicos secundarios	a) Historial familiar de angioedema hereditario
III	Criterios bioquímicos	a) Deficiencia cuantitativa de C1-INH (< el 50% en 2 muestras diferentes) b) Deficiencia funcional de C1-INH (< el 50% en 2 muestras diferentes) c) Mutación en el gen codificador del C1-INH (SERPING1)

El AEH por deficiencia o déficit de C1-INH se confirma cuando un criterio clínico primario y un criterio bioquímico se cumplen.

El diagnóstico de AEH con C1-INH normal se considera en pacientes con angioedema recurrente no relacionado con la urticaria, con actividades y niveles plasmáticos normales de C1-INH. El historial familiar positivo refuerza la probabilidad del diagnóstico¹. Un estudio del gen *F12* (gen que codifica el factor XII) puede confirmar el diagnóstico en una parte de los pacientes¹.

2. TAKHZYRO® (lanadelumab) • Farmacología

2.1. Descripción

TAKHZYRO® (lanadelumab) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (IgG1, cadena leve κ), primero en su clase ("first-in-class"), producido en células de ovarios de hámster chino y creado a través de la tecnología de ADN recombinante *Phage Display*¹³. TAKHZYRO® (lanadelumab) se dirige contra la calicreína plasmática, de manera potente y selectiva, no interfiriendo en la actividad de otras serinoproteasas, como el Factor XIa y el zimógeno precalicreína^{14,15}.

2.2. Indicación

TAKHZYRO® está indicado para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) tipo I o II en pacientes mayores de 12 años.¹⁶.

2.3. Farmacodinámica

2.3.1. Mecanismo de acción

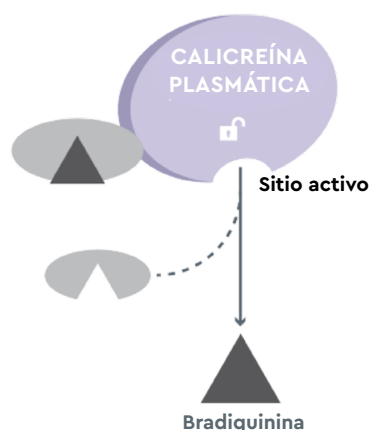
Lanadelumab limita la producción de bradiquinina en pacientes con AEH, a través de la inhibición sostenida de la actividad proteolítica de la calicreína plasmática, enlazándose a su sitio activo^{14,15} (Imagen 2). Lanadelumab bloquea el sitio activo de la calicreína libre en el plasma y también de la calicreína enlaza al quinínogeno de alto peso molecular¹⁴.



TAKHZYRO® (lanadelumab) inhibe de manera sostenida la actividad proteolítica de la calicreína plasmática, limitando la producción de bradiquinina¹⁴.

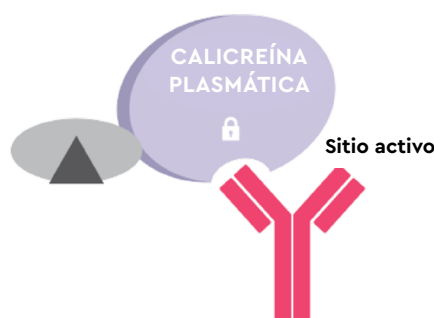
Imagen 2. Mecanismo de acción de TAKHZYRO® (lanadelumab)¹⁴⁻¹⁶

MECANISMO DE LA ENFERMEDAD



La actividad excesiva de la calicreína plasmática lleva a una producción excesiva de bradiquinina, que, a su vez, provoca crisis de AEH¹⁴⁻¹⁶

MECANISMO DE ACCIÓN



La inhibición directa de la calicreína plasmática limita la producción de bradiquinina¹⁴⁻¹⁶

- Calicreína plasmática
- ▲ HMWK
- ▲ HMWKc
- ▲ Bradiquinina
- Y TAKHZYRO

2.3.2. Efectos farmacodinámicos

TAKHZYRO® (lanadelumab) inhibió la actividad de calicreína ex vivo de manera dosis-dependiente en voluntarios sanos, en un estudio de fase 1a (N=32)¹⁷ y en pacientes con AEH y deficiencia de C1-INH en un estudio de fase 1b (n=37)¹⁸, con inhibición detectable después de más de 20 días de la administración¹⁷.

La inhibición de calicreína plasmática dependiente de la concentración, medida como reducción de niveles de HMWKc, se ha demostrado después de la administración subcutánea de TAKHZYRO® 150 mg cada 4 semanas, 300 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 2 semanas en individuos con AEH¹⁶.

2.4. Farmacocinética

La farmacocinética de TAKHZYRO® (lanadelumab) se describe mejor como un modelo de un compartimiento, con absorción de primer orden y eliminación lineal¹⁵. TAKHZYRO® (lanadelumab) presentó una farmacocinética dosis-proporcional dentro del límite terapéutico en pacientes con AEH¹⁵.

En el estudio de fase III HELP¹⁹, los individuos tratados con 300 mg cada 2 semanas presentaron un promedio del área bajo la curva a lo largo del intervalo de dosis en el estado de equilibrio ($AUC_{\tau,ss}$) de 408 $\mu\text{g día/mL}$ (138), concentración máxima en el estado de equilibrio ($C_{\max,ss}$) de 34,4 $\mu\text{g/mL}$ (11,2) y concentración mínima en el estado de equilibrio ($C_{\min,ss}$) de 25,4 $\mu\text{g/mL}$ (9,18). El tiempo para alcanzar el estado de equilibrio fue aproximadamente 70 días¹⁶.

2.4.1. Absorción

Después de la administración subcutánea (SC), el tiempo para alcanzar la concentración máxima es de aproximadamente 5 días. El lugar de inyección SC (muslo, brazo o abdomen) y la autoadministración no afectaron la absorción de lanadelumab¹⁶.

2.4.2. Distribución

El volumen promedio de distribución de lanadelumab en pacientes con AEH es 14,5 litros (4,53). Por ser un anticuerpo monoclonal, no se espera que lanadelumab se enlace a proteínas plasmáticas¹⁶.

2.4.3. Eliminación

Lanadelumab tiene una media de la depuración total del cuerpo de 0,0297 L/h (0,0124) y una vida media de eliminación terminal de cerca de 14 días.

2.4.4. Poblaciones especiales

No se han realizado estudios específicos para evaluar la farmacocinética de lanadelumab en poblaciones de pacientes, incluyendo sexo, edad, mujeres embarazadas o presencia de riesgo renal o hepático¹⁶.

En un análisis farmacocinético poblacional, después de la corrección del peso corporal, no se ha verificado influencia de sexo o edad (12 a 75 años) en el clearance o volumen de distribución de lanadelumab¹⁶.

Aunque el peso corporal haya sido identificado como una covariable importante para explicar la variación de la depuración, un régimen de dosis de 300 mg cada 2 semanas proporcionó exposición suficiente para la indicación terapéutica¹⁶. La exposición aumentó en pacientes con bajo peso corporal, pero el aumento no ha sido clínicamente relevante¹⁵.

Insuficiencias renal y hepática

Los anticuerpos se eliminan por catabolismo intracelular, por eso no se espera que el riesgo renal o hepático influya en la depuración de lanadelumab. Un análisis farmacocinético poblacional mostró que la influencia renal (TFG estimada: 60 a 89 mL/min/1,73 m² [leve, N=98] y 30 a 59 mL/min/1,73 m² [moderada, N=9]) no tiene efecto en la depuración o volumen de distribución de lanadelumab¹⁶. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal¹⁶.

2.5. Interacciones Medicamentosas

No se ha hecho ningún estudio sobre interacción de medicamentos. Con base en las características de lanadelumab, no se esperan interacciones con medicamentos administrados concomitantemente¹⁶.

El uso concomitante de inhibidor de la C1 esterasa como medicación de rescate da como resultado en efecto aditivo en la respuesta lanadelumab-HMWKc con base en el mecanismo de acción del lanadelumab y del inhibidor de la C1 esterasa¹⁶.

3. Estudios preclínicos

En estudios de dosis repetidas que evaluaron la inyección SC una vez a la semana en ratas (hasta 28 días) y monos cynomolgus (hasta 6 meses) lanadelumab fue bien tolerado en dosis de hasta 50 mg/kg inclusive (la dosis más alta examinada) sin identificar toxicidad orgánica. Las exposiciones en monos cynomolgus después de 6 meses de administración fueron cerca de 23 veces mayores que las observadas con 300 mg c2sem sobre la base del AUC.

No se espera que lanadelumab interactúe directamente con el ADN u otro material cromosómico, por cuanto está compuesto íntegramente por aminoácidos naturales y no contiene enlazadores inorgánicos o sintéticos u otras porciones no proteínicas; por consiguiente, no se han hecho evaluaciones de genotoxicidad.

La carcinogenicidad no ha sido evaluada en animales por cuanto sobre la base del abordaje del peso de la evidencia, se considera que el lanadelumab tiene un bajo riesgo de carcinogenicidad.

Los efectos del lanadelumab sobre la fertilidad fueron evaluados en monos cynomolgus sexualmente maduros. En un estudio de 13 semanas, la administración SC de lanadelumab una vez a la semana no tuvo efectos sobre la fertilidad de machos o hembras en dosis de 10 o 50 mg/kg (la dosis más alta examinada). Las exposiciones examinadas en monos cynomolgus sexualmente maduros en el estudio de fertilidad fueron cerca de 20 y 22 veces más altas que las anotadas con 300 mg c2sem sobre la base de la Cmax y el AUC, respectivamente.

En el estudio ePPND en monos cynomolgus preñadas a las que se les administraron dosis de 10 o 50 mg/kg una vez a la semana (la dosis más alta examinada), no hubo efectos relacionados con el lanadelumab sobre la preñez y el parto, el desarrollo embrionario fetal, la supervivencia, el crecimiento, y/o el desarrollo postnatal de las crías. Las exposiciones en el estudio ePPND fueron cerca de 32 veces más altas que las observadas con 300 mg c2sem sobre la base del AUC.

4. Estudios clínicos

4.1. Estudio de Fase 1a

El estudio doble ciego, randomizado, controlado por placebo, unicéntrico de fase 1a, de DX-2930 (lanadelumab) incluyó a 32 individuos sanos (edad 18–55 años), que fueron aleatoriamente puestos para recibir inyección única subcutánea de lanadelumab o placebo¹⁷. Los individuos que recibieron lanadelumab se han puesto en 4 grupos con distintas dosis (0,1; 0,3; 1 o 3 mg/kg). El tiempo de acompañamiento fue de 16 semanas después de la dosis. El tratamiento con una dosis más alta solamente fue permitido al verificarse que el medicamento se mostró seguro después de la administración de cada una de las dosis más bajas¹⁷.

Lanadelumab previno la escisión de HMWK cuando administrado en la dosis de 3 mg/kg, según demostrado por *Western blot*. Además, hubo inhibición de la calicreína plasmática en las dosis de 1 y 3 mg/kg, confirmada por el análisis de calicreína funcional¹⁷.

Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos proporcionaron evidencias de un efecto biológico relevante para la profilaxis del AEH con deficiencia de C1-INH.

4.2. Estudio de Fase 1b

El estudio de fase 1b, doble ciego, multicéntrico, randomizado, controlado por placebo, tuvo como objetos primarios evaluar la seguridad, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y los anticuerpos antifármaco en pacientes con AEH tratados con lanadelumab. Se han incluido pacientes con deficiencia cuantitativa o funcional de C1-INH. El objeto secundario fue evaluar la eficacia de lanadelumab en la reducción de crisis de angioedema¹⁸.

Entre los criterios de elegibilidad estaban: haber experimentado al menos 2 crisis en el año anterior, siendo una de ellas en los últimos 6 meses, ninguna profilaxis a largo plazo en últimos 90 días, ningún tratamiento con anticuerpo monoclonal en los últimos 5 años. Se ha permitido tratamiento de rescate usual¹⁸.

Se han incluido 37 pacientes adultos con edad entre 18 y 71 años (promedio de edad: 39,9 años), que fueron seleccionados para recibir placebo o una de las cuatro dosis testadas de lanadelumab (30, 100, 300 o 400 mg) por vía SC, en dos dosis, separadas por un intervalo de 14 días¹⁸. El análisis de eficacia se ha realizado solamente en las dosis de 300 mg y 400 mg, entre los pacientes que tuvieron al menos 2 crisis en los últimos 3 meses¹⁸.

Lanadelumab redujo la escisión de HMWK en las dosis de 300 mg y 400 mg, según demostrado por *Western blot*. Las dosis de 100 mg, 300 mg y 400 mg inhibieron significativamente la calicreína plasmática, según el análisis funcional de calicreína. El efecto de lanadelumab fue dosis-dependiente¹⁸. El número de crisis disminuyó significativamente con TAKHZYRO® (lanadelumab). Entre el 8º y el 50º días de estudio, el 100% de los pacientes del grupo que

recibió TAKHZYRO® (lanadelumab) 300 mg permaneció libre de crisis, en comparación con el 27% del grupo placebo ($p < 0,001$ vs. placebo). En el grupo que recibió 400 mg*, el porcentaje de pacientes libres de crisis en el mismo período fue del 82% ($p = 0,0005$ vs. placebo)¹⁸.

El análisis farmacocinético mostró tiempo promedio de vida media similar entre los grupos (variación 13,8 días a 15 días), con la concentración plasmática máxima proporcional a la dosis¹⁸.

Dos pacientes tuvieron confirmación de la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA – *antidrug antibodies*). Un paciente del grupo de 30 mg tuvo un teste positivo el 120° día y un paciente del grupo de 400 mg* tuvo teste positivo para anticuerpos el 92° día. Los anticuerpos no eran neutralizantes y, por lo tanto, no causaron pérdida de efecto de lanadelumab¹⁸.

Este estudio de 6 semanas, de fase 1b, demostró que dos dosis de hasta 400 mg* de lanadelumab administradas en un intervalo de 14 días son seguras y bien toleradas en pacientes con AEH¹⁸.

No hubo diferencias respecto la incidencia de eventos adversos con las diferentes dosis; el 58% de los pacientes que recibieron lanadelumab y el 77% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron al menos un evento adverso emergente del tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes, considerando todas las dosis de lanadelumab, fueron crisis de angioedema (el 38% con lanadelumab y el 69% con placebo), dolor en el lugar de inyección (el 25% con lanadelumab y el 23% con placebo) y cefalea (el 17% con lanadelumab y el 23% con placebo)¹⁸.



* La dosis máxima aprobada para uso es de 300 mg cada 2 semanas.
Antes de formular, consulte siempre la información para prescribir.

4.3. Fase III: estudio HELP

El estudio de fase III HELP (*Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis* – Profilaxis a largo plazo de angioedema hereditario)¹⁹ se ha proyectado para investigar la eficacia, eventos adversos y otros parámetros de seguridad de TAKHZYRO® (lanadelumab) en comparación con placebo en la prevención de crisis de AEH.

HELP fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo. Se ha conducido en 41 centros de investigación en Canadá, Europa, Estados Unidos y Jordania e incluyó pacientes con edad ≥ 12 años, con promedio (DE) de 40,7 años (14,7)¹⁹.

El estudio tuvo duración de 26 semanas y evaluó lanadelumab SC en tres diferentes dosis, además del placebo¹⁹.

- **150 mg** cada 4 semanas (N=28);
- **300 mg** cada 2 semanas (N=27);
- **300 mg** cada 4 semanas (N=29);
- Placebo (N=41).

Todos los pacientes recibieron inyecciones SC cada 2 semanas; los pacientes de los grupos que recibieron la dosis cada 4 semanas recibieron inyecciones de placebo entre las dosis, para mantener el aspecto doble ciego¹⁹.

El desenlace primario de eficacia fue el número de crisis de angioedema confirmadas por el investigador¹⁹

Los resultados de eficacia y seguridad del estudio HELP se describirán en las siguientes secciones (Sección 5: Eficacia y Sección 6: Seguridad).

La Tabla 2 resume las características de los estudios clínicos de TAKHZYRO® (lanadelumab).

Tabla 2. Estudios clínicos de TAKHZYRO® (lanadelumab). Adaptado de Bova et al¹⁴

	Fase 1a	Fase 1b	Fase III (HELP)
Tamaño de la muestra	N=32	N= 37 N=24 Lanadelumab N= 13 Placebo	N=125 N=84 Lanadelumab N=41 Placebo
Población	Voluntarios sanos	Pacientes con AEH con deficiencia cuantitativa o déficit del C1-INH	Pacientes con AEH con deficiencia cuantitativa o déficit del C1-INH
Dosis	0,1; 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg o placebo.	30, 100, 300, 400 mg o placebo.	150 mg cada 4 semanas (N=28) 300 mg cada 4 semanas (N=29) 300 mg cada 2 semanas (N=27) Placebo (N=41)
Diseño	Doble ciego, unicéntrico, controlado por placebo, dosis única.	Doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado por placebo. Dos dosis, en intervalo de 14 días. Período de evaluación de eficacia: 6 semanas (días 8 a 50).	Doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado por placebo, grupos paralelos. Duración del tratamiento: 26 semanas.
Principales resultados	Lanadelumab redujo la escisión del HMWK en la dosis de 3 mg/kg; inhibió la calicreína plasmática en las dosis de 1 a 3 mg/kg.	Lanadelumab redujo la escisión de HMWK en las dosis de 300 y 400 mg*; inhibió la calicreína plasmática en las dosis 100, 300 y 400 mg*. El tiempo de vida media en todos los grupos fue de 13,8 a 15 días	El promedio de crisis por mes (26 semanas) fue de 1,97 en el grupo placebo (IC 95% 1,64; 2,36) y 0,26 (IC 95% 0,14; 0,46) en el grupo tratado con lanadelumab 300 mg cada 2 semanas (el 87% de reducción en el número de crisis mensuales, en comparación con placebo).
Eventos adversos	Sin eventos adversos grave. Ningún fallecimiento. Eventos más comunes: cefalea y dolor en el lugar de inyección.	Sin eventos adversos serios; ningún óbito. Eventos más comunes: cefalea y dolor en el lugar de inyección. Anticuerpos antifármacos en 2 pacientes, pero sin impacto a la farmacocinética o farmacodinámica.	Sin eventos serios. Ningún fallecimiento. Eventos adversos más frecuentes: cefalea, dolor en el lugar de inyección, infecciones de las vías aéreas superiores, mareo. Un caso asintomático de elevación de enzimas hepáticas. Anticuerpos antifármaco en el 11,9% del grupo tratado con lanadelumab y el 4,9% del grupo placebo, en títulos bajos. Una reacción de hipersensibilidad.

* La dosis máxima aprobada para uso es de 300 mg cada 2 semanas

5. Eficacia clínica – estudio HELP

Se ha demostrado la eficacia clínica de TAKHZYRO® (lanadelumab) en la prevención de crisis de AEH en el estudio de Fase III HELP¹⁹, en pacientes mayores a 12 años.

El estudio tuvo duración de 26 semanas; después de este periodo, los pacientes pudieron elegir entre seguir en un estudio abierto de extensión o hacer un seguimiento clínico de 8 semanas²¹.

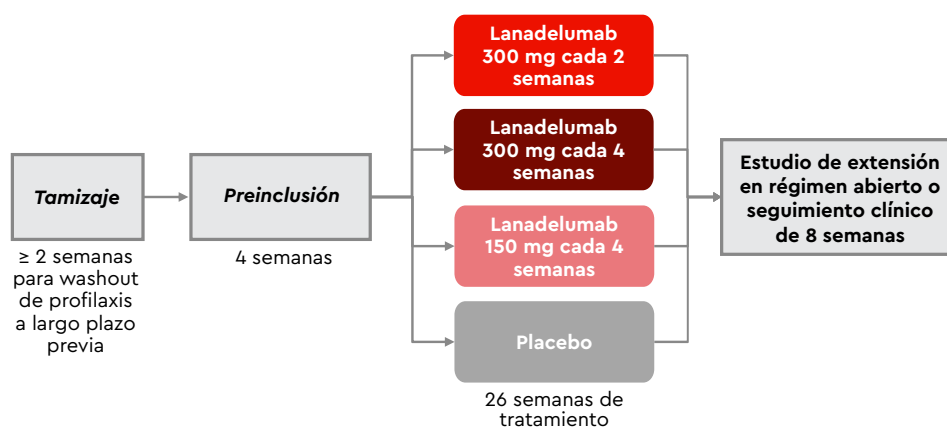
5.1. Métodos

Se incluyeron pacientes con edad ≥ 12 años, con diagnóstico confirmado de AEH tipo I o II¹⁹.

Después de un periodo de *washout* para eliminar cualquier tratamiento profiláctico previo que pudiera interferir en los resultados, los pacientes pasaron por una *preinclusión* (prueba) de 4 semanas, para determinar el número basal de crisis de AEH¹⁹.

Se han dividido los pacientes a la proporción de 2:1 para recibir lanadelumab o placebo; los pacientes seleccionados para recibir tratamiento con lanadelumab se dividieron aleatoriamente a la proporción 1:1:1 para grupos con diferentes dosis de lanadelumab (Imagen 3).

Imagen 3. Diseño de estudio HELP¹⁹



La aleatorización fue estratificada según el número de crisis en el período de *preinclusión*: 1 a < 2 crisis, 2 a < 3 crisis o $\geq$ crisis en 4 semanas. Los pacientes que tuvieron 3 o más crisis confirmadas por el investigador durante la *preinclusión* pudieron randomizarse para la intervención antes de completar las 4 semanas¹⁹.

Se han permitido tratamientos de rescate e incluyeron los medicamentos normalmente utilizados por los investigadores (C1-INH intravenoso, icatibant o ecallantide). No se permitieron: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), estrógeno exógeno y productos en fase de investigación¹⁹.

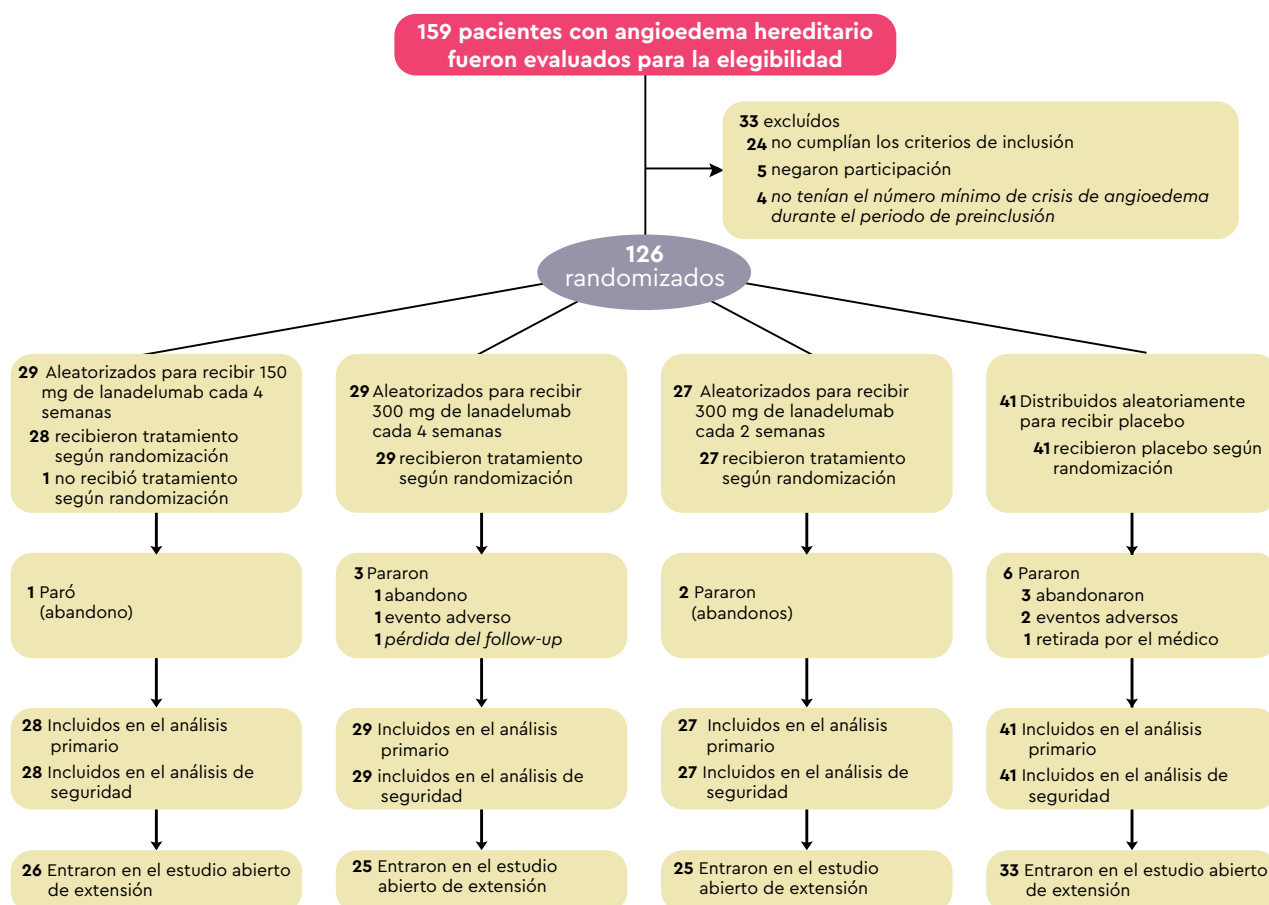
Medidas de desenlace

- Desenlace primario: número de crisis de AEH por mes durante el periodo de intervención de 26 semanas (182 días)¹⁹.
- Desenlaces secundarios – periodo total del estudio (días 0 a 182)¹⁹:
 - Número de crisis con necesidad de tratamiento de rescate;
 - Número de crisis moderadas o graves;
 - Número de crisis ocurridas entre los días 14 y 182.
- Desenlaces exploratorios*: porcentaje de pacientes libres de crisis, estado de equilibrio, calidad de vida y gravedad máxima de la crisis¹⁹.

5.2. Pacientes

Se aleatorizó un total de 126 pacientes y 125 recibieron tratamiento (lanadelumab, n=84 y placebo, n=41) (Imagen 4). Las características basales de los pacientes están en la Tabla 3.

Imagen 4. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio HELP¹⁹



* Desenlaces exploratorios exigen investigación adicional para corroborar los resultados.

Tabla 3. Características basales de los pacientes del estudio HELP¹⁹

Características ^a	Lanadelumab		300 mg cada 2 semanas (n=27)	Placebo (n=41)
	Cada 4 semanas 150 mg (n=28)	300 mg (n=29)		
Edad promedio	43,4 (14,9)	39,5 (12,8)	40,3 (13,3)	40,1 (16,8)
<18	1 (3,6)	3 (10,3)	2 (7,4)	4 (9,8)
18 a <65	24 (85,7)	26 (89,7)	25 (92,6)	35 (85,4)
≥65	3 (10,7)	0	0	2 (4,9)
Mujeres	20 (71,4)	19 (65,5)	15 (55,6)	34 (82,9)
Hombres	8 (28,6)	10 (34,5)	12 (44,4)	7 (17,1)
Raza^b				
Blancos	25 (89,3)	23 (79,3)	26 (96,3)	39 (95,1)
Negros	1 (3,6)	6 (20,7)	1 (3,7)	2 (4,9)
Asiáticos	2 (7,1)	0	0	0
IMC, Promedio (DE) ^c	26,9 (4,7)	28,1 (5,1)	31,0 (7,8)	27,5 (7,7)
Tipo de angioedema hereditario				
Tipo I	25 (89,3)	27 (93,1)	23 (85,2)	38 (92,7)
Tipo II	3 (10,7)	2 (6,9)	4 (14,8)	3 (7,3)
Edad en el inicio de los síntomas, promedio (DE), años	12,0 (8,8)	14,6 (11,2)	15,0 (8,7)	11,2 (8,2)
Historial de crisis de laringe	17 (60,7)	17 (58,6)	20 (74,1)	27 (65,9)
Número de crisis en 12 meses antes del screening, mediana (IQR)	34 (12–55)	24 (12–50)	20 (8–36)	30 (17–59)
Uso de profilaxis a largo plazo en los 3 meses anteriores al tamizaje				
Inhibidor C1 derivado de plasma ^d	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	22 (53,7)
Terapia oral ^e	2 (7,1)	1 (3,4)	0	1 (2,4)
Terapia combinada ^f	1 (3,6)	1 (3,4)	3 (11,1)	1 (2,4)
Sin profilaxis	16 (57,1)	9 (31,0)	13 (48,1)	17 (41,5)
Número de crisis mensuales angioedema hereditario en la preinclusión promedio ^g	3,2 (1,8)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)	4,0 (3,3)
Categoría de número de crisis mensuales normalizadas en la preinclusión, crisis por mes^h				
1-<2	10 (35,7)	9 (31,0)	7 (25,9)	12 (29,3)
2-<3	3 (10,7)	5 (17,2)	6 (22,2)	8 (19,5)
≥3	15 (53,6)	15 (51,7)	14 (51,9)	21 (51,2)

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; IQR, rango intercuartílico; DE, Desviación Estandar.

a Todos los pacientes recibieron inyecciones cada 2 semanas, y los pacientes del grupo cada 4 semanas recibieron placebo en las semanas entre las dosis del tratamiento activo.

b Los datos de raza/etnia fueron autorreportados por pacientes utilizando categorías fijas por equipo calificado en cada lugar, según las reglas de la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para patrocinadores de envíos para registros de nuevos medicamentos.

c El índice de masa corporal fue calculado como peso en kilogramos divididos por la altura en metros cuadrados.

d Incluye a pacientes que utilizaron solamente C1-INH derivado de plasma.

e Incluye a pacientes que utilizaron solamente terapia oral, que incluye andrógenos y antifibrinolíticos.

f Pacientes utilizando C1-INH y terapia oral para profilaxis a largo plazo.

g El mes fue definido como 28 días.

h El período de "prueba" (preinclusión) fue de 4 semanas. Pacientes que tuvieron 3 o más crisis confirmadas por el investigador podían ir a la randomización antes del final de las 4 semanas.

5.3. Eficacia

Durante el periodo de *preinclusión*, el promedio de crisis de AEH fue de 3,2 a 4,0 crisis por mes, en los 4 grupos de tratamiento. Todos los regímenes de tratamiento con TAKHZYRO® (lanadelumab) fueron más eficaces que el placebo en el desenlace primario¹⁹.

Los resultados de eficacia, incluyendo el desenlace primario y los desenlaces secundarios, están descritos en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de desenlace primario y desenlaces secundarios de los pacientes con crisis de AEH – TAKHZYRO® (lanadelumab) versus placebo¹⁹

	Lanadelumab			Placebo (n=41)
	Cada 4 semanas		300 mg cada 2 semanas (n=27)	
	150 mg (n=28)	300 mg (n=29)		
Desenlace primario				
Número de crisis por mes, días 0 a 182				
Promedio (IC 95%) ^{b,c}	0,48 (0,31 a 0,73)	0,53 (0,36 a 0,77)	0,26 (0,14 a 0,46)	1,97 (1,64 a 2,36)
Diferencia (IC 95%) ^d	-1,49 (-1,90 a -1,08)	-1,44 (-1,84 a -1,04)	-1,71 (-2,09 a -1,33)	
Valor de <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
Razón de la tasa (IC 95%) ^c	0,24 (0,15 a 0,39)	0,27 (0,18 a 0,41)	0,13 (0,07 a 0,24)	
Valor de <i>P</i> ^e	<0,001	<0,001	<0,001	
Desenlaces secundarios				
Números de crisis por mes que requieren tratamiento agudo, días 0 a 182				
Promedio (IC 95%) ^{b,c}	0,31 (0,18 a 0,53)	0,42 (0,28 a 0,65)	0,21 (0,11 a 0,40)	1,64 (1,34 a 2,00)
Diferencia (IC 95%) ^d	-1,32 (-1,69 a -0,95)	-1,21 (-1,58 a -0,85)	-1,43 (-1,78 a -1,07)	
Valor de <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
Razón de la tasa (IC 95%) ^c	0,19 (0,11 a 0,34)	0,26 (0,16 a 0,41)	0,13 (0,07 a 0,25)	
Valor de <i>P</i> ^e	<0,001	<0,001	<0,001	
Número de crisis moderadas o graves por mes, días 0 a 182				
Promedio (IC 95%) ^{b,c}	0,36 (0,22 a 0,58)	0,32 (0,20 a 0,53)	0,20 (0,11 a 0,39)	1,22 (0,97 a 1,52)
Diferencia (IC 95%) ^d	-0,86 (-1,18 a -0,53)	-0,89 (-1,20 a -0,58)	-1,01 (-1,32 a -0,71)	
Valor de <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
Razón de la tasa (IC 95%) ^c	0,30 (0,17 a 0,50)	0,27 (0,16 a 0,46)	0,17 (0,08 a 0,33)	
Valor de <i>P</i> ^e	<0,001	<0,001	<0,001	
Números de crisis por mes, días 14 a 182				
Promedio (IC 95%) ^{b,c}	0,44 (0,28 a 0,70)	0,49 (0,33 a 0,73)	0,22 (0,12 a 0,41)	1,99 (1,65 a 2,39)
Diferencia (IC 95%) ^d	-1,54 (-1,96 a -1,12)	-1,50 (-1,91 a -1,09)	-1,77 (-2,16 a -1,38)	
Valor de <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	
Razón de la tasa (IC 95%) ^c	0,22 (0,14 a 0,36)	0,25 (0,16 a 0,38)	0,11 (0,06 a 0,21)	
Valor de <i>P</i> ^e	<0,001	<0,001	<0,001	

a Todos los pacientes recibieron inyecciones cada 2 semanas, y los pacientes del grupo cada 4 semanas recibieron placebo en las semanas entre las dosis del tratamiento activo.

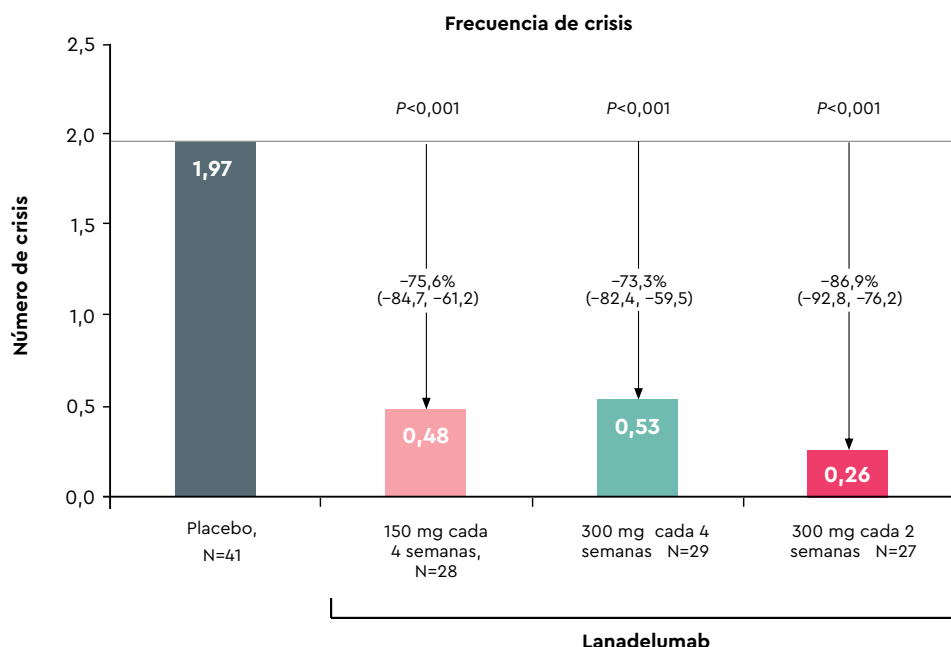
b El número de crisis corresponde a los promedios con base en el modelo de crisis por mes, definido como 4 semanas.

c Los resultados son de un modelo de regresión de Poisson tomando en cuenta la superdispersión; el grupo de tratamiento y el número normalizados de crisis en el inicio fueron efectos fijos. El logaritmo de tiempo (días) en que cada paciente fue observado durante el periodo de tratamiento fue una variable *offset*. Todos los valores de P (prueba de Wald) son versus placebo.

- d Estimado a partir de una función no lineal de los parámetros de modelo. Todos los valores de *P* (prueba de Wald) son versus placebo.
e Valor de *P* ajustado para múltiples pruebas.

El promedio de crisis por mes del día 0 al 182 (26 semanas) fue de 1,97 en el grupo placebo (IC 95% 1,64; 2,36) y 0,26 (IC 95% 0,14; 0,46) en el grupo tratado con TAKHZYRO® (lanadelumab) 300 mg cada 2 semanas, que es la dosis inicial recomendada. Esto equivale a una reducción del 87% del número de crisis por mes, en comparación con el placebo (Imagen 5)^{15,19}.

Imagen 5. Reducción promedio del número de crisis mensuales de AEH. Adaptado de Banerji et al.¹⁹

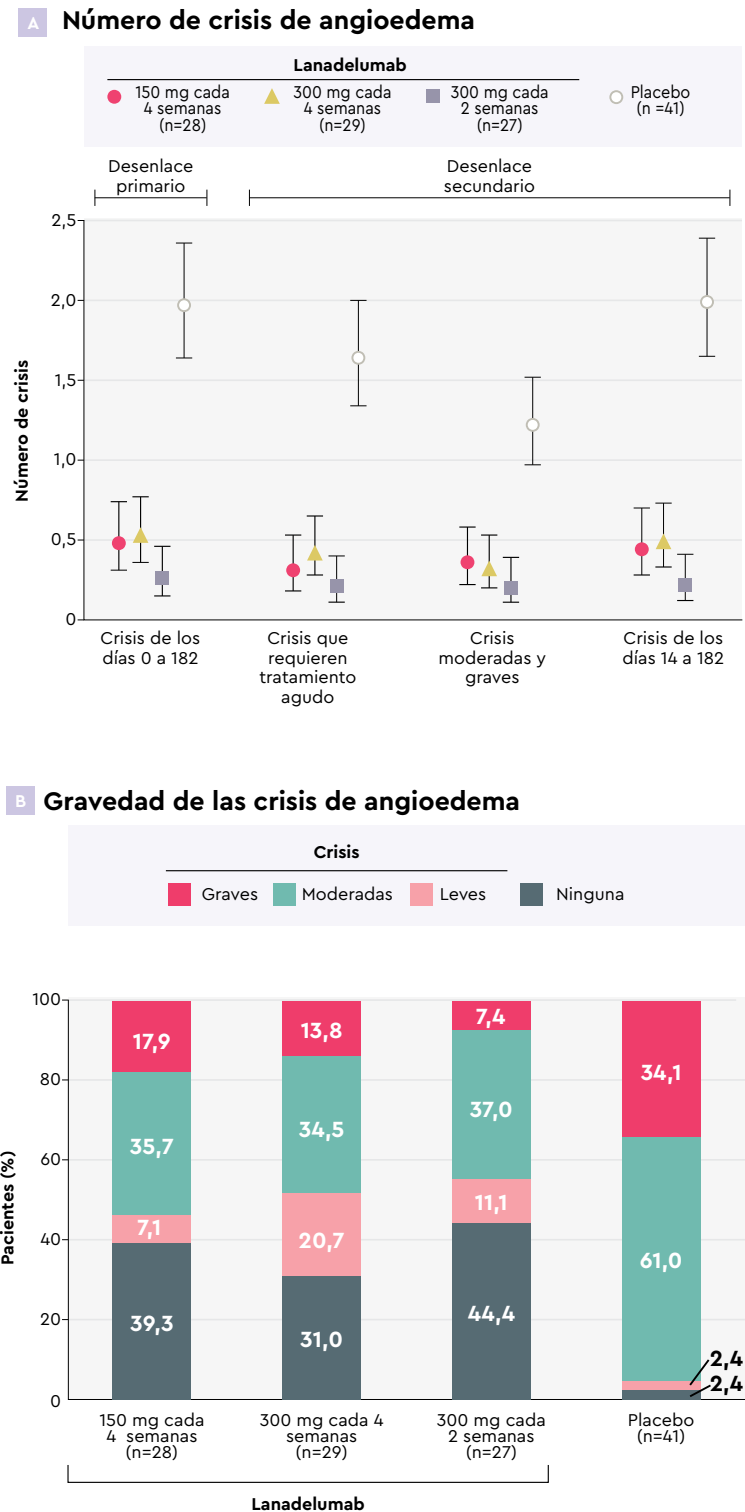


El número inicial de crisis se presenta como crisis/4 semanas (IC 95%). Los resultados son de un modelo de regresión de Poisson; el grupo de tratamiento y número basal de crisis mensuales normalizado fueron efectos fijos y el logaritmo del tiempo (días) en que cada paciente fue observado durante el periodo de tratamiento fue una variable *offset*. Valores de *P* fueron ajustados.

La reducción promedio del número de crisis mensuales de AEH fue consistentemente más alta entre los grupos tratados con TAKHZYRO® (lanadelumab) en comparación con el placebo, independientemente del historial de profilaxis a largo plazo utilizada, del número de crisis mensuales antes del estudio, sexo e índice de masa corporal¹⁹.

El número y la gravedad de las crisis de AEH en los distintos grupos está ilustrada en las imágenes 6A y 6B¹⁹.

Imagen 6. Desenlace primario y desenlaces secundarios y gravedad descrita por el investigador (días 0 a 182). Adaptado de Banerji et al ¹⁹.



Estado de equilibrio

La proporción de pacientes con crisis graves en el estado de equilibrio fue menor en pacientes tratados con TAKHZYRO® (lanadelumab): el 3,6% en grupo tratado con 150 mg cada 4 semanas ($p=0,02$); el 6,9% en el grupo con 300 mg cada 4 semanas ($p=0,05$), y el 3,8% en el grupo tratado con 300 mg cada 2 semanas ($p=0,02$). En el grupo placebo, el porcentaje de pacientes con crisis graves fue del 27% (Tabla 5)¹⁹.

Tabla 5. Análisis post hoc de los resultados y de la calidad de vida relacionada a la salud,¹⁹

Desenlaces post hoc ^b	Lanadelumab		300 mg cada 2 semanas (n=27)	Placebo (n=41)
	Cada 4 semanas	300 mg (n=29)		
	150 mg (n=28)			
Crisis por mes durante el estado de equilibrio^c				
Nº de pacientes	28	29	26	37
Promedio (IC 95%) ^{d,e}	0,42 (0,26 a 0,68)	0,37 (0,22 a 0,60)	0,16 (0,07 a 0,35)	1,88 (1,54 a 2,30)
Diferencia (IC 95%) ^f	-1,46 (-1,89 a -1,03)	-1,52 (-1,93 a -1,11)	-1,72 (-2,12 a -1,33)	
Valor de P	<0,001	<0,001	<0,001	
Razón de la tasa (IC 95%) ^e	0,22 (0,13 a 0,38)	0,19 (0,12 a 0,33)	0,09 (0,04 a 0,19)	
Valor de P	<0,001	<0,001	<0,001	
Gravedad máxima de la crisis durante el estado de equilibrio, N (%)^c				
Libres de crisis	15 (53,6)	13 (44,8)	20 (76,9)	1 (2,7)
Diferencia (IC 95%)	50,9 (28,0 a 69,9)	42,1 (18,6 a 62,2)	74,2 (53,6 a 88,6)	
Valor de P ^g	<0,001	<0,001	<0,001	
Razón de la tasa	3 (10,7)	4 (13,8)	2 (7,7)	2 (5,4)
Diferencia (IC 95%)	5,3 (-19,0 a 29,3)	8,4 (-16,0 a 31,7)	2,3 (-22,6 a 26,9)	
Valor de P ^g	0,64	0,39	> 0,99	
Moderadas	9 (32,1)	10 (34,5)	3 (11,5)	24 (64,9)
Diferencia (IC 95%)	-32,7 (-54,3 a -8,0)	-30,4 (-52,2 a -5,9)	-53,3 (-72,1 a -29,8)	
Valor de P ^g	0,01	0,03	<0,001	
Graves	1 (3,6)	2 (6,9)	1 (3,8)	10 (27,0)
Diferencia (IC 95%)	-23,5 (-45,9 a 1,2)	-20,1 (-42,9 a 4,2)	-23,2 (-46,3 a 2,1)	
Valor de P ^g	0,02	0,05	0,02	
Calidad de vida relacionada con la salud				
Número de pacientes	26	27	26	38
Cambio en los puntos totales a partir de d 0-182, (IC 95%), promedio ^h	-19,82 (-26,76 a -12,88)	-17,38 (-24,17 a -10,58)	-21,29 (-28,21 a -14,37)	- 4,72 (-10,46 a 1,02)
Valor de P ⁱ				
Cambio versus placebo, promedio (IC 95%)	-15,11 (-27,12 a -3,09)	-12,66 (-24,51 a -0,80)	-16,57 (-28,53 a -4,62)	
Valor de P ^j	0,008	0,03	0,003	
Responden a la terapia, % ^k	65,38	62,96	80,77	36,84
Valor de P	0,047	0,07	0,001	
Odds ratio (IC 95%)	3,24 (1,14 a 9,19)	2,91 (1,05 a 8,10)	7,20 (2,22 a 23,37)	
Valor de P	0,03	0,04	0,001	

a Todos los pacientes recibieron inyecciones cada 2 semanas, y los pacientes del grupo cada 4 semanas recibieron placebo en las semanas entre las dosis del tratamiento activo.

b Valores de P mostrados para los desenlaces exploratorios no fueron ajustados para multiplicidad.

c El periodo de 16 semanas en estado de equilibrio incluyó los días 70 y 182.

d El número mensual de crisis es el promedio con base en el modelo de crisis por mes, definido como 4 semanas.

e Los resultados son del modelo de regresión de Poisson, llevando en cuenta la superdispersión; el grupo de tratamiento y el número normalizados de crisis en el inicio fueron efectos fijos. El logaritmo de tiempo (días) en que cada paciente fue observado durante el periodo de tratamiento fue una variable offset. Todos los valores de P (prueba de Wald) son versus placebo.

f Estimado a partir de una función no lineal de los parámetros de modelo. Todos los valores de P (prueba de Wald) son versus placebo.

g La diferencia versus placebo se ha analizado utilizando la prueba exacta de Fisher.

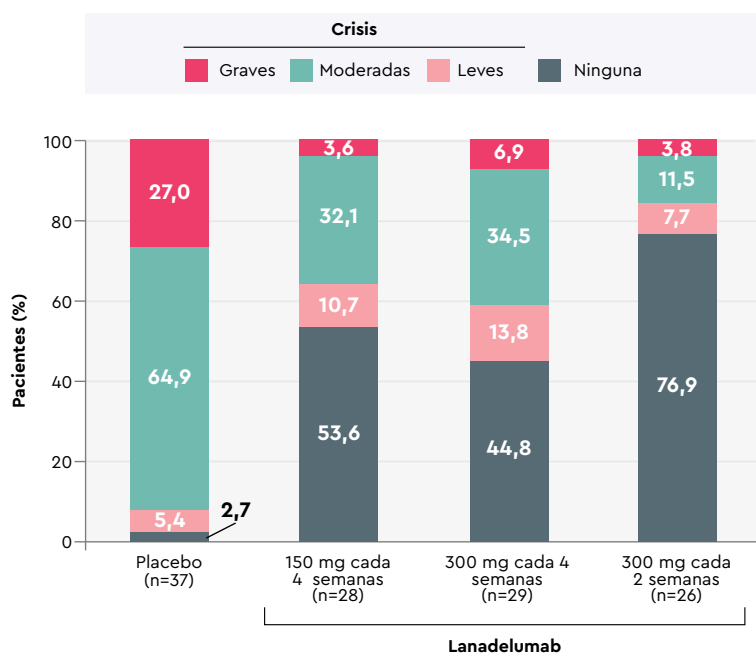
- h Los cambios en los puntos de calidad de vida en el angioedema son controlados para los puntos basales y son estimativas de los promedios.
i Este es un valor de P único $< 0,001$ para el análisis de la prueba de covarianza, que muestra la diferencia entre los 4 grupos.
j Análisis de comparación de covarianza por pares post hoc (Tukey-Kramer) versus placebo.
k Pacientes considerados respondedoras para la terapia fueron definidos como aquellos que alcanzaron una mejoría más alta o igual a la reducción con 6 puntos, que es la diferencia mínima considerada clínicamente relevante, entre los días 0 y 182. Odds ratio representan las veces con posibilidades (versus veces sin posibilidades) para alcanzarse una definición de respuesta en comparación con el placebo.

Más pacientes tratados con TAKHZYRO® (lanadelumab) quedaron libres de crisis en el estado de equilibrio (días 70 a 182), en las tres dosis evaluadas: 15 pacientes (el 53,6%) en el grupo tratado con 150 mg cada 4 semanas, 13 pacientes (el 44,8%) en el grupo tratado con 300 mg cada 4 semanas y 20 (el 76,9%) en el grupo tratado con 300 mg cada 2 semanas. En el grupo placebo, solamente un paciente (el 2,7%) estuvo libre de crisis en el mismo periodo. La diferencia entre TAKHZYRO® (lanadelumab) y placebo fue estadísticamente significativo con las tres dosis evaluadas ($p < 0,001$ para todos los grupos vs. placebo) (Tabla 5)¹⁹.

El tratamiento con TAKHZYRO® (lanadelumab) fue efectivo en la reducción de la frecuencia y gravedad de las crisis en el período total de tratamiento (26 semanas) y en el estado de equilibrio, en las tres dosis evaluadas; en la dosis de 300 mg cada 2 semanas, el porcentaje de pacientes libres de crisis en las 26 semanas fue el 44,4% ($p < 0,001$ vs. placebo); en el estado de equilibrio, el porcentaje de pacientes libres de crisis fue el 76,9% con la misma dosis ($p < 0,001$ vs. placebo) (Imagen 7)¹⁹.

Aunque este sea un desenlace exploratorio y no se haya hecho un análisis comparativo entre el periodo total del estudio y durante el estado de equilibrio, estos resultados sugieren que el control de las crisis puede ser aún más expresivo durante el estado de equilibrio¹⁹.

Imagen 7. Gravedad de las crisis de angioedema durante el estado de equilibrio (desenlace exploratorio). Adaptado de Banerji et al¹⁹.



Análisis post hoc de sensibilidad. En el estado de equilibrio, el 76,9% de los pacientes que recibieron lanadelumab 300 mg cada 2 semanas quedaron libres de crisis, en comparación con el 2,7% de los que recibieron placebo.



Resumen – eficacia de TAKHZYRO

- TAKHZYRO® (lanadelumab) fue eficaz en la prevención de crisis de AEH en todos los esquemas posológicos evaluados en el estudio HELP¹⁹.
- El número mensual de crisis a lo largo de las 26 semanas de tratamiento con TAKHZYRO® (lanadelumab) 300 mg cada 2 semanas fue el 87% menor en comparación con el placebo¹⁹.
- TAKHZYRO® (lanadelumab) bajó la intensidad de las crisis y la necesidad de tratamiento de rescate¹⁹.
- En las últimas 16 semanas (estado de equilibrio) del estudio, el 76,9% de pacientes del grupo tratado con TAKHZYRO® (lanadelumab) 300 mg cada 2 semanas quedaron libres de crisis, en comparación con el 2,7% en el grupo placebo ($p < 0,001$)¹⁹.

5.4. Calidad de vida

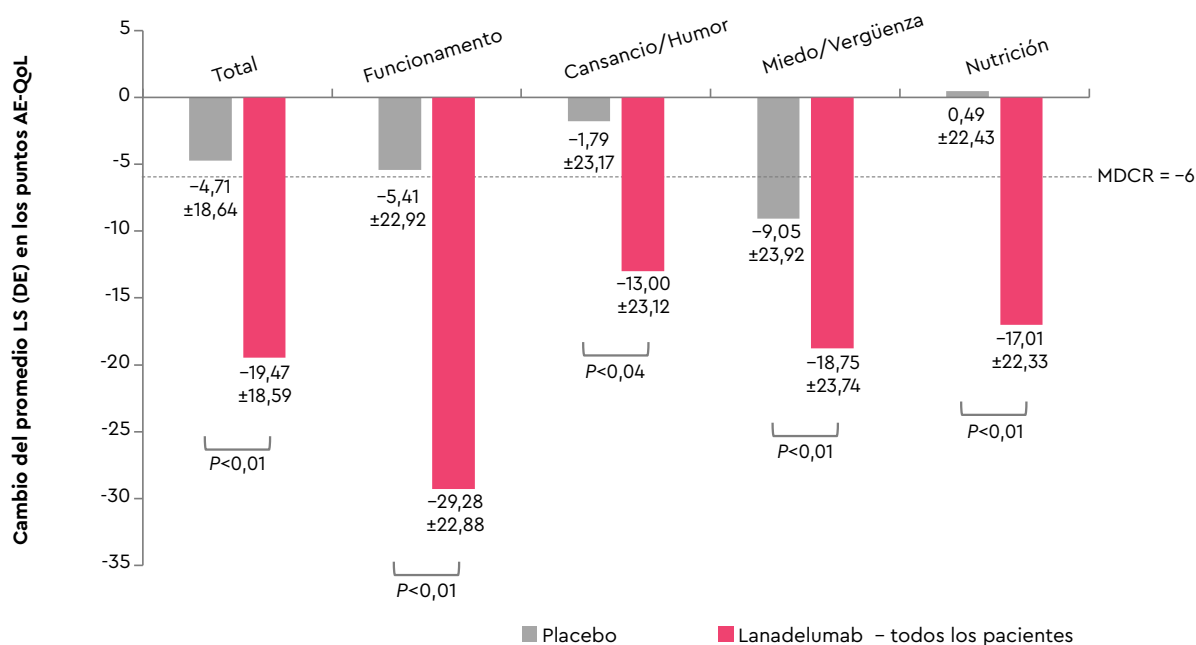
Los pacientes tuvieron una mejoría significativa en la calidad de vida, según los puntos de la Encuesta de Calidad de Vida en el Angioedema (AE-QoL). Los puntos varían de 0 a 100; cuanto menos los puntos, menos perjuicio y mejor la calidad de vida. Se considera una reducción de 6 puntos clínicamente relevante¹⁹.

Una proporción más grande de pacientes tratados con TAKHZYRO® (lanadelumab) alcanzó una diferencia clínicamente relevante de mejoría de la calidad de vida, en comparación con el placebo (Tabla 5)¹⁹.

La mejoría de la calidad de vida fue observada en el 65,4% del grupo tratado con 150 mg cada 4 semanas ($p=0,047$); el 63,0% en el grupo tratado con 300 mg cada 4 semanas ($p=0,07$) y el 80,8% del grupo tratado con 300 mg cada 2 semanas ($p=0,001$); en el grupo placebo, la mejoría de calidad de vida clínicamente relevante fue obtenida por el 36,8%¹⁹.

Los dominios de la calidad de vida que presentaron mejoría clínicamente relevante con el tratamiento con TAKHZYRO® (lanadelumab) fueron: funcionamiento, cansancio y humor, miedo y vergüenza, y nutrición (Imagen 8).

Imagen 8. Cambio en los puntos de la Encuesta de Calidad de Vida en el Angioedema (AE-QoL) entre los días 0 y 182. Adaptado de Banerji et al.¹⁹



* Se hizo la comparación entre los pacientes de lanadelumab utilizando el análisis de covarianza, ajustando los puntos basales. AE-QoL = Encuesta de Calidad de Vida en el Angioedema; LS = mínimos cuadrados; MDCR = mínima diferencia clínicamente relevante; DE = Desviación Estandar]

80,8% de los pacientes tratados con TAKHZYRO® (lanadelumab) 300 mg cada 2 semanas presentaron mejoría clínicamente significativa de la calidad de vida¹⁹.

6. Seguridad y tolerabilidad

La seguridad de TAKHZYRO® (lanadelumab) fue evaluada en el estudio de fase 1b¹⁸ y en el estudio de fase III HELP¹⁹. La seguridad y la eficacia a largo plazo de TAKHZYRO® (lanadelumab) también se están evaluando en un estudio de extensión del estudio HELP (HELP-OLE), en que el tratamiento con lanadelumab se está realizando en régimen abierto²¹. Como los resultados del estudio HELP-OLE todavía no se han publicado, en esta sección solamente veremos los datos de seguridad del estudio HELP pivotal¹⁹.

6.1. Eventos adversos

La mayoría de los eventos adversos emergentes del tratamiento (el 98,5%) tuvo intensidad leve a moderada¹⁹.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentemente reportados en pacientes que utilizaron TAKHZYRO® (lanadelumab) fueron: dolor en el lugar de inyección (el 41,7%), eritema en el lugar de inyección (el 9,5%), hematoma en el lugar de inyección (el 6,0%) y cefalea (el 7,1%) (Tabla 6).

Tabla 6. Eventos adversos en el estudio HELP¹⁹

Eventos Adversos ^b	N° (%) de pacientes				
	Lanadelumab		300 mg cada 2 semanas (n=27)	Total (n=84)	Placebo (n=41)
	Cada 4 semanas				
	150 mg (n=28)	300 mg (n=29)			
Cualquier evento adverso	25 (89,3)	25 (86,2)	26 (96,3)	76 (90,5)	31 (75,6)
Dolor en el lugar de inyección	13 (46,4)	9 (31,0)	14 (51,9)	36 (42,9)	12 (29,3)
Infección viral de las vías aéreas superiores	3 (10,7)	7 (24,1)	10 (37,0)	20 (23,8)	11 (26,8)
Cefalea	3 (10,7)	5 (17,2)	9 (33,3)	17 (20,2)	8 (19,5)
Lugar de inyección					
- Eritema	4 (14,3)	2 (6,9)	2 (7,4)	8 (9,5)	1 (2,4)
- Hematomas	3 (10,7)	2 (6,9)	1 (3,7)	6 (7,1)	0
Mareos	1 (3,6)	3 (10,3)	1 (3,7)	5 (6,0)	0
Cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento^c	17 (60,7)	14 (48,3)	19 (70,4)	50 (59,5)	14 (34,1)
Lugar de la inyección					
- Dolor	12 (42,9)	9 (31,0)	14 (51,9)	35 (41,7)	11 (26,8)
- Eritema	4 (14,3)	2 (6,9)	2 (7,4)	8 (9,5)	1 (2,4)
- Hematomas	2 (7,1)	2 (6,9)	1 (3,7)	5 (6,0)	0
Cefalea	1 (3,6)	2 (6,9)	3 (11,1)	6 (7,1)	1 (2,4)
Cualquier evento adverso grave	0	3 (10,3)	1 (3,7)	4 (4,8)	0
Cualquier evento adverso grave relacionado	0	0	0	0	0
Cualquier evento adverso grave llevando a parada	0	1 (3,4)	0	1 (1,2)	1 (2,4) ^d

a Todos los pacientes recibieron inyecciones cada 2 semanas, y los pacientes del grupo cada 4 semanas recibieron placebo en las semanas entre las dosis del tratamiento activo.

b Cualquier evento adverso emergente del tratamiento que se haya reportado en el término profesional por el 5% o más pacientes del total de pacientes del grupo lanadelumab; excluye reportes de angioedema hereditario. Eventos adversos fueron colectados de todos los periodos de tratamiento y asignados al grupo de tratamiento sin tener en cuenta el tipo de inyección (es decir, placebo o medicamento activo en los grupos de 150 mg cada 4 semanas y 300 mg cada 4 semanas).

- c Eventos adversos que se han juzgado por el investigador como relacionados con el uso del producto investigado.
d Un paciente dejó el estudio debido a una crisis de angioedema y no está incluido.

No hubo fallecimientos o eventos adversos serios. Dos pacientes que recibieron placebo dejaron el estudio debido a eventos adversos emergentes del tratamiento (cefalea y crisis de AEH, de intensidad moderada). Un paciente tratado con TAKHZYRO® (lanadelumab) 300 mg cada 4 semanas tenía síndrome metabólico, esteatosis y utilizaba múltiples medicamentos sospechosos; este paciente abandonó el estudio por una elevación transitoria aislada y asintomática de enzimas hepáticas (alanina transaminasa 140 U/L y aspartato transaminasa 143 U/L). Dicha elevación de enzimas se ha clasificado como relacionada con el tratamiento y de intensidad grave el 139° día¹⁹.

6.2. Conclusiones de laboratorio

La inhibición de la calicreína por el lanadelumab puede prolongar el TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activado)¹⁴.

Durante el estudio HELP, los pacientes que utilizaron TAKHZYRO® (lanadelumab) tuvieron valores más altos de TTPa que pacientes del grupo placebo^{14,19}. El aumento de TTPa no se ha asociado con ningún sangramiento anormal o eventos adversos tromboembólicos. No hubo diferencias en la relación normalizada internacional (RNI), no con el tiempo de protrombina (TP) entre los grupos¹⁴.

6.3. Reacciones de hipersensibilidad

Un paciente que recibió TAKHZYRO® (lanadelumab) 300 mg cada 2 semanas reportó dos reacciones de hipersensibilidad, con síntomas de hormigueo en la boca y prurito, de intensidades leve a moderada y transitorios. El paciente se recuperó sin necesidad de tratamiento, además de no haber presentado anormalidades de laboratorio o anticuerpos antifármacos¹⁹.

6.4. Anticuerpos Antifármacos

Diez entre 84 pacientes (el 11,9%) en el grupo lanadelumab y 2 de 41 pacientes (el 4,9%) del grupo placebo tuvieron testes positivos para títulos bajos (variación 20–1280) anticuerpos antifármacos (ADA – *antidrug antibodies*), que fueron transitorios en 2 pacientes del grupo lanadelumab y en 1 paciente del grupo placebo^{19,22}.

Títulos bajos de anticuerpos preexistentes se han observado en 3 pacientes del grupo lanadelumab y en un paciente del grupo placebo. Dos pacientes tratados con lanadelumab 150 mg cada 4 semanas desarrollaron anticuerpos neutralizantes, que fueron transitorios en uno de los casos¹⁹.

Los anticuerpos antifármaco, incluyendo los anticuerpos neutralizantes, aparentemente no afectaron la farmacología, eficacia o seguridad de TAKHZYRO® (lanadelumab)¹⁶.

7. Posología y modo de uso

El uso de este medicamento se debe iniciar bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con AEH¹⁶.

7.1. Posología

La dosis inicial recomendada es de 300 mg cada 2 semanas¹⁶.

En pacientes en tratamiento, que están estables, sin crisis por más de 6 meses, se puede considerar una reducción de la dosis a 300 mg cada 4 semanas, especialmente en pacientes de bajo peso¹⁶.

La presentación de TAKHZYRO® contiene un vial de 2 mL de solución inyectable (300 mg/2 mL).



TAKHZYRO® (lanadelumab) no está indicado para el tratamiento de crisis agudas de AEH¹⁶.

7.2. Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de TAKHZYRO® (lanadelumab), el paciente debe ser instruido a administrar la dosis lo más rápidamente posible, asegurándose de haber al menos 10 días entre las dosis¹⁶.

7.3. Método de administración

TAKHZYRO® (lanadelumab) está indicado solamente para la administración subcutánea (SC)¹⁶.

Cada vial de TAKHZYRO® (lanadelumab) está indicada para una única utilización¹⁶.

La inyección debe ser restricta a los lugares de inyección recomendados: abdomen, muslo y parte superior exterior de los brazos. Se recomienda variar el lugar de inyección¹⁶.

TAKHZYRO® (lanadelumab) se puede autoadministrar o ser administrado por un cuidador solamente después de entrenamiento sobre la técnica de inyección SC por un profesional de la salud¹⁶.

Cualquier dosis remanente en el vial o en la jeringa se debe descartar¹⁶.

Referencias

- 1 Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun M V., Campos RA, Chong-Neto HJ, Grumach AS. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário – 2017. Arquivos de asma, alergia e imunologia 2017; 1: 23-48.
- 2 Levi M, Cohn DM, Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis 2019; 3: 38-43.
- 3 Lumry WR. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Disease Progression in Hereditary Angioedema. Am J Manag.Care. 2013; : S103-10.
- 4 Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2005; 94: 498-503.
- 5 Caballero T. Angio-oedema due to hereditary C1 inhibitor deficiency in children. Allergologia et Immunopathologia. 2013; 41: 45-53.
- 6 Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. Mayo Clinic proceedings 2000; 75: 349-54.
- 7 Hofman ZLM, Relan A, Hack CE. Hereditary Angioedema Attacks: Local Swelling at Multiple Sites. Clinical Reviews in Allergy and Immunology 2016; 50: 34-40.
- 8 Ferraro MF, Arruda LK, Maia LSM, Moreno AS. Angioedema hereditário e outras formas de angioedema por bradiquinina: atualização no diagnóstico e tratamento. Brazilian Journal of Allergy and Immunology 2014; 2: 6-10.
- 9 Adelsberg B. A conceptual view of the complement system. Pediatric Annals 1987; 16: 477, 480-4.
- 10 Valle SOR, França AT, Campos RA, Grumach AS. Angioedema hereditário. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia 2010; 33: 80-7.
- 11 Weis M. Clinical review of hereditary angioedema: Diagnosis and management. Postgraduate Medicine. 2009; 121: 113-20.
- 12 Zuraw BL. Hereditary angioedema. New England Journal of Medicine 2008; 359: 1027.
- 13 Hoet RM, Cohen EH, Kent RB, et al. Generation of high-affinity human antibodies by combining donor-derived and synthetic complementarity-determining-region diversity. Nature Biotechnology 2005; 23: 344-8.
- 14 Bova M, Valerieva A, Wu MA, Senter R, Perego F. Lanadelumab injection treatment for the prevention of hereditary angioedema (HAE): Design, development and place in therapy. Drug Design, Development and Therapy. 2019; 13: 3635-46.
- 15 Syed YY. Lanadelumab: A Review in Hereditary Angioedema. Drugs 2019; 79: 1777-84.
- 16 TAKHZYRO® (Lanadelumab). Prospecto vigente Abr-22.
- 17 Chyung Y, Vince B, Iarrobino R, et al. A phase 1 study investigating DX-2930 in healthy subjects. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2014; 113: 460-6.e2.
- 18 Banerji A, Busse P, Shennak M, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. New England Journal of Medicine 2017; 376: 717-28.
- 19 Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA – Journal of the American Medical Association 2018; 320: 2108-21.
- 20 Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. The Journal of biological chemistry 2014; 289: 23596-608.
- 21 Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. Clinical and Translational Allergy 2017; 7: 36.
- 22 Correction: Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. (JAMA – Journal of the American Medical Association (2018) 320:20 (2108-2121) DOI: 10.1001/jama.2018.16773). JAMA – Journal of the American Medical Association. 2019; 321: 1636.

INFORMACION DE PRESCRIPCIÓN:

TAKHZYRO® LANADELUMAB 300 mg Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada contiene:

Lanadelumab*	300,00 mg
Fosfato disódico dihidrato	10,60 mg
Ácido cítrico monohidrato	8,20 mg
L-Histidina	15,60 mg
Cloruro de sodio	10,60 mg
Polisorbato 80	0,20 mg
Agua para inyectables c.s.p	2,00 ml

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: B06AC05.

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes hematológicos, fármacos utilizados en el angioedema hereditario.

INDICACIONES

TAKHZYRO® está indicado para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes de 12 años de edad o mayores.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal enteramente humano (IgG1/cadena liviana κ). Lanadelumab inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática activa. El aumento de la actividad de la calicreína plasmática ocasiona ataques de angioedema en pacientes con AEH a través de la proteólisis del quinínógeno de alto peso molecular (HMWK) para generar HMWK escindido (cHMWK) y bradiquinina. Lanadelumab proporciona un control sostenido de la actividad de la calicreína plasmática y en consecuencia limita la generación de bradiquinina en pacientes con AEH.

Farmacodinamia

Luego de la administración subcutánea de TAKHZYRO® 150 mg cada 4 semanas, 300 mg cada 4 semanas o 300 mg cada 2 semanas en sujetos con AEH, se demostró una inhibición de la calicreína plasmática dependiente de la concentración que se midió como una disminución de los niveles de cHMWK.

La relación PK-PD entre TAKHZYRO® y cHMWK se describe mediante un modelo farmacológico indirecto de exposición-respuesta. La tasa de formación de cHMWK tuvo una disminución máxima del 53,7%, con una CI50 de 5705 ng/ml.

Eficacia y seguridad clínica

Estudio HELP

El estudio HELP fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en 125 sujetos (115 adultos y 10 adolescentes) con AEH sintomático de tipo I o II. Los sujetos se aleatorizaron en 1 de 4 ramas de tratamiento paralelo, estratificadas por la tasa basal de ataques en proporción 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg cada 4 semanas [c/4s], lanadelumab 300 mg cada 4 semanas [c/4s] o lanadelumab 300 mg cada 2 semanas [c/2s] por inyección SC) durante el período de tratamiento de 26 semanas.

La mediana de edad (rango) de la población del estudio fue de 42 años (12 a 73) con 88 sujetos de sexo femenino (70%). Se informó un antecedente de ataques de angioedema laríngeo en el 65% (81/125) de los sujetos y el 56% (70/125) recibía profilaxis a largo plazo previamente. Durante el período introductorio del estudio, la tasa de ataques promedio fue de 3,7 ataques/mes y el 52% (65/125) de los sujetos tuvo ≥3 ataques/mes.

Todas las ramas de tratamiento con TAKHZYRO® produjeron disminuciones estadísticamente significativas de la tasa promedio de ataques de AEH en comparación con el placebo en todos los criterios de valoración principales y secundarios en la población con intención de tratar (ITT) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de las medidas de eficacia primaria y secundaria – población ITT

Estadística del criterio de valoración	Placebo (N=41)	Lanadelumab		
		150 mg c/4s (N=28)	300 mg c/4s (N=29)	300 mg c/2s (N=27)
Criterio de valoración principal – Cantidad de ataques de AEH desde el Día 0 al 182				
LS promedio (IC 95%) de la tasa mensual de ataques ^b % de reducción en comparación con el placebo (IC 95%) ^c	1,97 (1,64; 2,36)	0,48 (0,31; 0,73) 76 (61; 85)	0,53 (0,36; 0,77) 73 (59; 82)	0,26 (0,14; 0,46) 87 (76; 93)
Valores de <i>p</i> ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001

Continúa en la próxima página

Estadística del criterio de valoración	Placebo (N=41)	150 mg c/4s (N=28)	Lanadelumab 300 mg c/4s (N=29)	300 mg c/2s (N=27)
Criterio de valoración secundario – Cantidad de ataques de AEH que requirieron tratamiento agudo desde el Día 0 al 182				
LS promedio (IC 95%) de la tasa mensual de ataques ^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 en comparación con el placebo (IC 95%) ^c		81 (66; 89)	74 (59; 84)	87 (75; 93)
Valores de p ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Criterio de valoración secundario – Cantidad de ataques de AEH moderados o severos desde el Día 0 al 182				
LS promedio (IC 95%) de la tasa mensual de ataques ^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 en comparación con el placebo (IC 95%) ^c		70 (50; 83)	73 (54; 84)	83 (67; 92)
Valores de p ajustados ^d		<0,001	<0,001	<0,001

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

^a Los resultados derivan de un modelo de regresión de Poisson que explica la sobredispersión con efectos fijos por grupo de tratamiento (categórica) y tasa basal de ataques normalizada (continua) y el logaritmo del tiempo de observación de cada sujeto en días durante el período de tratamiento como variable de compensación del modelo.

^b Tasa de ataques (ataques/4 semanas) de AEH con base en el modelo durante el período de tratamiento.

^c El % de reducción en comparación con el placebo corresponde al 100% * (1-cociente de la tasa). El cociente de la tasa es el cociente de las tasas de ataques de AEH con base en el modelo durante el período de tratamiento.

^d Valores de p ajustados para múltiples pruebas.

La reducción promedio de la tasa de ataques de AEH fue uniformemente mayor en las ramas de tratamiento con TAKHZYRO® en comparación con el placebo, independientemente del antecedente basal de LTP, ataques laríngeos o de la tasa de ataques durante el período introductorio. El porcentaje de sujetos que no sufrieron ataques se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3. Porcentaje de sujetos que no sufrieron ataques durante el tratamiento

Criterios	Placebo	150 mg c/4s	Lanadelumab 300 mg c/4s	300 mg c/2s
Período de tratamiento (Día 0 al Día 182; 26 semanas)				
n	41	28	29	28
Sin ataques	2%	39%	31%	44%

El porcentaje de pacientes sin ataques durante las últimas 16 semanas (día 70 al día 182) del estudio fue del 77% en el grupo con 300 mg c/2s, en comparación con el 3% de los pacientes del grupo con placebo.

El 100% de los sujetos con 300 mg c/2s o c/4s y el 89% de aquellos con 150 mg c/4s lograron al menos una reducción del 50% en la tasa de ataques de AEH en comparación con el período introductorio.

Calidad de vida relacionada con la salud

En comparación con el grupo con placebo, todos los grupos de tratamiento con TAKHZYRO® tuvieron una mejoría en los puntajes totales y por dominio (funcionamiento, fatiga/humor, miedo/vergüenza y alimentación) del Cuestionario de Calidad de Vida del Angioedema (AE-QoL); como se muestra en la Tabla 4, la mejoría máxima se observó en los puntajes de funcionamiento. La mejoría clínicamente significativa se consideró como una disminución de 6 puntos. El porcentaje de pacientes que lograron una mejoría clínicamente significativa en el puntaje total del AE-QoL fue del 65% (cociente de probabilidades en comparación con el placebo, [IC 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 con TAKHZYRO® 150 mg c/4s, 300 mg c/4s y 300 mg c/2s, respectivamente, en comparación con el 37% de los pacientes del grupo con placebo.

Tabla 4. Cambio en el puntaje del AE-QoLa – placebo en comparación con TAKHZYRO® en la semana 26 del estudio HELP

Cambio promedio (DE) de los LS desde la visita basal a la semana 26	Placebo	Total con TAKHZYRO®
Puntaje total del AE-QoL	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Puntaje de funcionamiento	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Puntaje de fatiga/humor	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Puntaje de miedo/vergüenza	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Puntaje de alimentación	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Nota: AE-QoL=Calidad de Vida del Angioedema; LS=mínimos cuadrados; DE=desvío estándar.

^a Los puntajes menores indican una alteración menor (o una mejor calidad de vida relacionada con la salud).

Extensión del estudio HELP

La seguridad y eficacia de TAKHZYRO® a largo plazo como profilaxis para prevenir los ataques de AEH se evaluó en una extensión abierta del estudio HELP.

En total, 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 transición del estudio HELP y 103 sujetos nuevos o que no realizaron la transición (incluidos 19 sujetos del estudio de la Fase 1b) que tenían una tasa histórica basal de ataques de ≥ 1 ataque en 12 semanas. A los sujetos se les permitía comenzar las auto inyecciones luego de que un profesional sanitario administrara las primeras 2 dosis en la clínica y de que cumplieran el entrenamiento apropiado. El análisis provisional indica que el efecto se mantuvo hasta un año después del tratamiento.

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética con dosis únicas y múltiples de lanadelumab se estudió en pacientes con AEH. La farmacocinética de lanadelumab mostró una respuesta dosis-exposición lineal con dosis de hasta 400 mg y una exposición reproducible luego de la administración subcutánea hasta 12 meses. No se determinó la biodisponibilidad absoluta de lanadelumab luego de la administración subcutánea. En el estudio HELP, los pacientes tratados con 300 mg c/2s tuvieron un área bajo la curva promedio (DE) por encima del intervalo de administración en estado de equilibrio estacionario (ABC_{tau,ss}), una concentración máxima en estado de equilibrio estacionario (C_{max,ss}) y una concentración mínima en estado de equilibrio estacionario (C_{min,ss}) de 408 µg/día/ml (138), 34,4 µg/ml (11,2) y 25,4 µg/ml (9,18), respectivamente. El tiempo previsto para alcanzar la concentración en estado de equilibrio estacionario fue aproximadamente de 70 días.

Absorción

Luego de la administración SC, el tiempo hasta la concentración máxima es aproximadamente de 5 días. El sitio de inyección SC (muslo, brazo o abdomen) y la autoinyección no afectaron la absorción de lanadelumab.

Distribución

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

Eliminación

Lanadelumab tiene una depuración corporal total promedio (DE) de 0,0297 l/h (0,0124) y una vida media de eliminación terminal aproximada de 14 días.

Poblaciones especiales

No se realizaron estudios específicos para evaluar la farmacocinética de lanadelumab en poblaciones de pacientes especiales, incluidos sexo, edad, embarazadas o presencia de insuficiencia renal o hepática.

En un análisis farmacocinético poblacional, luego de realizar correcciones por peso corporal, no hubo influencias aparentes del sexo ni de la edad (12 a 75 años) sobre la depuración o el volumen de distribución de lanadelumab.

Aunque el peso corporal se identificó como una covariable importante que describe la variabilidad de la depuración, el régimen posológico de 300 mg c/2s proporcionó una exposición suficiente para la indicación (Ver "Propiedades farmacodinámicas").

Insuficiencia renal y hepática

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

En consecuencia, en un análisis farmacocinético poblacional, la insuficiencia renal (TFG calculada: 60 a 89 ml/min/1,73 m² [leve, N=98] y de 30 a 59 ml/min/1,73m² [moderada, N=9]) no tuvo ningún efecto sobre la depuración o el volumen de distribución de lanadelumab.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios con dosis repetidas que estudiaron la inyección SC una vez por semana tanto en ratas (hasta 28 días) como en macacos cangrejeros (hasta 6 meses), lanadelumab tuvo buena tolerancia con dosis de hasta 50 mg/kg (la dosis máxima evaluada) inclusive, sin identificarse toxicidad orgánica. Las exposiciones en macacos cangrejeros luego de 6 meses de administración fueron aproximadamente 23 veces mayores que las observadas con 300 mg c/2s con base en el ABC.

No está previsto que lanadelumab interactúe en forma directa con el ADN u otros materiales cromosómicos, ya que está enteramente conformado por aminoácidos que se producen naturalmente y no contiene conectores inorgánicos ni sintéticos u otras porciones no proteicas; por lo tanto, no se realizaron estudios de genotoxicidad. No se estudió la carcinogenicidad en animales, ya que, con base en el poder del marco de las evidencias, se considera que lanadelumab tiene bajo riesgo de carcinogenicidad.

Los efectos de lanadelumab sobre la fertilidad se estudiaron en macacos cangrejeros sexualmente maduros. En un estudio de 13 semanas, la administración SC de lanadelumab una vez por semana no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina con dosis de 10 o 50 mg/kg (la dosis máxima estudiada). Las exposiciones en macacos cangrejeros sexualmente maduros en el estudio de fertilidad fueron aproximadamente 20 y 22 veces mayores que las observadas con 300 mg c/2s con base en la C_{max} y el ABC, respectivamente.

En el estudio ePPND en macacas cangrejas preñadas con la inyección de dosis de 10 o 50 mg/kg (la dosis máxima estudiada) una vez por semana, no hubo efectos relacionados con lanadelumab sobre embarazo y parto, desarrollo embrionario, supervivencia, crecimiento y/o desarrollo posnatal de las crías. Las exposiciones en el estudio ePPND fueron aproximadamente 32 veces mayores que las observadas con 300 mg c/2s con base en el ABC.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Este producto medicinal debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el manejo de pacientes con angioedema hereditario (AEH).

Posología

La dosis inicial recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes que no tienen ataques con un tratamiento estable, puede considerarse disminuir la dosis a 300 mg de lanadelumab cada 4 semanas, sobre todo en pacientes con bajo peso.

TAKHZYRO® no está destinado al tratamiento de los ataques agudos de AEH (Ver Advertencias y Precauciones).

Dosis omitidas:

Si se omite una dosis de TAKHZYRO®, debe instruirse al paciente de administrarse la dosis lo antes posible para garantizar un mínimo de 10 días entre las dosis.

Poblaciones especiales:

Ancianos

No está previsto que la edad afecte la exposición a lanadelumab. No es necesario adaptar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No está previsto que la insuficiencia hepática afecte la exposición a lanadelumab. No es necesario adaptar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia renal

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal severa. No está previsto que la insuficiencia renal afecte la exposición a lanadelumab ni su perfil de seguridad. No es necesario adaptar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

Población pediátrica

No se determinó la seguridad ni la eficacia de TAKHZYRO® en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de información.

Modo de administración

TAKHZYRO® está destinado exclusivamente para administración subcutánea (SC).

Cada unidad de TAKHZYRO® es para un solo uso (ver "Presentación").

La inyección debe restringirse a los sitios de inyección recomendados: abdomen, muslos y región superior externa de los brazos (Ver "Farmacocinética"). Se recomienda alternar el sitio de inyección.

TAKHZYRO® puede autoinyectarse o ser administrado por un cuidador únicamente luego de recibir un entrenamiento sobre la técnica de inyección SC por un profesional sanitario.

Lanadelumab se presenta en viales y jeringas prellenadas de único uso.

Antes de usarse, debe realizarse una inspección visual del aspecto de la solución TAKHZYRO. La solución debe ser transparente o ligeramente amarilla. Las soluciones que presentan cambios de color o que contienen partículas no deben utilizarse.

Evite la agitación vigorosa.

Pasos para la administración

Tras sacar la jeringa prellenada de la nevera, espere de 15 a 30 minutos antes de realizar la inyección para que la solución pueda alcanzar la temperatura ambiente. Inyecte TAKHZYRO de manera subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo.

Cada jeringa prellenada es para un solo uso. Deseche la jeringa prellenada tras realizar la inyección.

Todo producto medicinal sin uso o material de desecho debe eliminarse según los requisitos locales.

Todas las agujas y jeringas deben descartarse en envases para objetos punzocortantes.

CONTRAINDICACIONES

TAKHZYRO® está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad. En caso de reacción de hipersensibilidad severa, la administración de TAKHZYRO® debe interrumpirse de inmediato e iniciarse el tratamiento apropiado.

General

TAKHZYRO® no está destinado al tratamiento de ataques agudos de AEH. En caso de ataque de AEH intercurrente, debe iniciarse un tratamiento individualizado con un medicamento de rescate aprobado.

No se dispone de información clínica sobre el uso de Lanadelumab en pacientes con AEH y actividad normal del inhibidor del C1-INH.

Interferencia con las pruebas de la coagulación

Lanadelumab puede aumentar el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) debido a la interacción de Lanadelumab con el ensayo del TTPa. Los reactivos que se usan en las pruebas de laboratorio del TTPa inician la coagulación intrínseca a través de la activación de la calicreína plasmática del sistema de contacto. La inhibición de la calicreína plasmática por Lanadelumab puede aumentar el TTPa en este ensayo. Ninguno de los aumentos del TTPa en pacientes tratados con TAKHZYRO® se asoció con eventos adversos de sangrado anormal. No hubo diferencias en el radio internacional normalizado (RIN) entre los grupos de tratamiento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por jeringa, por lo cual, esencialmente, 'no contiene sodio'.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se realizaron estudios específicos de interacción medicamentosa. Con base en las características de Lanadelumab, no se prevén interacciones farmacocinéticas con los productos medicamentosos administrados conjuntamente.

Como está previsto, el uso concomitante de medicamentos de rescate con inhibidores de la esterasa del C1 produce un efecto aditivo en la respuesta del complejo Lanadelumab-CHMWK (cininógeno de alto peso molecular), con base en el mecanismo de acción de Lanadelumab y el inhibidor de la C1 esterasa (Ver "Propiedades farmacodinámicas").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La información sobre el uso de Lanadelumab en mujeres embarazadas es escasa o inexistente. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad sobre la reproducción o el desarrollo (Ver "Datos Preclínicos de Seguridad"). Como medida precautoria, se prefiere evitar el uso de Lanadelumab durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si lanadelumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días posteriores al nacimiento, que disminuyen a concentraciones bajas poco tiempo después; en consecuencia, no puede descartarse el riesgo para los lactantes durante este breve período. Con posterioridad, Lanadelumab podría usarse durante la lactancia si es necesario desde el punto de vista médico.

Fertilidad

No se estudió el efecto de Lanadelumab sobre la fertilidad en seres humanos. Lanadelumab no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en macacos cangrejeros (Ver "Datos preclínicos de seguridad").

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias

La influencia de TAKHZYRO® sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias es insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas asociadas con TAKHZYRO® observadas más comúnmente (52,4%) fueron las reacciones en el sitio de inyección (RSI), incluidos dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección y moretón en el sitio de inyección. De estas RSI, el 97% tuvo una intensidad leve y el 90% se resolvió dentro de 1 día después del inicio, con una mediana de duración de 6 minutos.

Se observó reacción de hipersensibilidad (prurito leve y moderado, malestar y hormigueos en la lengua) (1,2%) (Ver "Advertencias y Precauciones – Reacciones de Hipersensibilidad").

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas observadas en el estudio HELP, que incluyeron 84 sujetos con AEH que recibieron al menos una dosis de TAKHZYRO®.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se define mediante la siguiente convención:

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

Tabla 1: Reacciones adversas informadas con Lanadelumab

Clase de órgano sistémico	Reacción adversa medicamentosa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad*	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción maculopapular	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección**	Muy Frecuente
Análisis de laboratorio	Aumento de alanina aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de aspartato aminotransferasa	Frecuente

*Hipersensibilidad incluye: prurito, malestar y hormigueos en la lengua.

**Las reacciones en el sitio de inyección incluyen: dolor, eritema, moretón, malestar, hematoma, hemorragia, prurito, inflamación, induración, parestesia, reacción, calor, edema y erupción.

Población pediátrica

La seguridad de TAKHZYRO® se estudió en un subgrupo de 23 sujetos de 12 a <18 años de edad. Los resultados del análisis del subgrupo fueron concordantes con los resultados generales del estudio en todos los sujetos.

Inmunogenicidad

El tratamiento con Lanadelumab se asoció con el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco (ADA) durante el tratamiento en el 11,9% (10/84) de los sujetos. Todos los títulos de anticuerpos fueron bajos. La respuesta de ADA fue transitoria en el 20% (2/10) de los sujetos con ADA positivos. El 2,4% (2/84) de los sujetos tratados con Lanadelumab tuvieron anticuerpos neutralizantes positivos.

El desarrollo de ADA, incluidos los anticuerpos neutralizantes, contra TAKHZYRO® no parecieron afectar de manera adversa los perfiles farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) ni la respuesta clínica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se informaron casos de sobredosis. No se dispone de información para identificar los signos y síntomas potenciales de sobredosis. En caso de presentarse síntomas, se recomienda el tratamiento sintomático. No se dispone de antídotos.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 jeringa prellenada de 2 ml. Cada jeringa es para uso único.

CONSERVACIÓN

Conservar en la heladera (2°C a 8°C).

No congelar.

Conservar la solución en el envase exterior para protegerlo de la luz.

La solución puede conservarse a menos de 25°C durante un período único de 14 días, pero no más allá de la fecha de vencimiento. No volver a conservar TAKHZYRO® en la heladera luego de haberlo mantenido a temperatura ambiente.

Información para el paciente

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TAKHZYRO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TAKHZYRO
3. Cómo usar TAKHZYRO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TAKHZYRO
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es TAKHZYRO y para qué se utiliza

TAKHZYRO contiene el principio activo lanadelumab.

Para qué se utiliza TAKHZYRO

TAKHZYRO es un medicamento que se utiliza en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con angioedema hereditario (AEH) para prevenir las crisis de angioedema.

Qué es el angioedema hereditario (AEH)

El AEH es una enfermedad hereditaria dentro de una misma familia. Cuando se tiene esta enfermedad, no hay en la sangre una cantidad suficiente de una proteína llamada «C1 inhibidor» o cuando el C1 inhibidor no funciona correctamente. Esto lleva a un exceso de «calicreína plasmática», lo que a su vez produce niveles más altos de «bradicinina» en el torrente sanguíneo. Demasiada bradicinina provoca síntomas de AEH, como hinchazón y dolor en:

- las manos y los pies
- la cara, los párpados, los labios o la lengua
- las cuerdas vocales (laringe), que puede hacer que le cueste respirar
- los genitales

Cómo actúa TAKHZYRO

TAKHZYRO es un tipo de proteína que bloquea la actividad de la calicreína plasmática, lo que ayuda a reducir la cantidad de bradicinina presente en el torrente sanguíneo y previene los síntomas del AEH.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TAKHZYRO

No use TAKHZYRO

Si es alérgico a lanadelumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

- Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar TAKHZYRO.
- Si tiene una reacción alérgica grave a TAKHZYRO con síntomas como erupción, opresión en el pecho, silbidos al respirar o latidos cardíacos rápidos, informe a su médico, farmacéutico o enfermero **inmediatamente**.

Llevar un registro

Se recomienda encarecidamente que, cada vez que se administre una dosis de TAKHZYRO, apunte el nombre y el número de lote del medicamento, para que tenga un registro de los lotes utilizados.

Pruebas analíticas

Informe a su médico si está usando TAKHZYRO antes de someterse a pruebas analíticas para evaluar su coagulación sanguínea, ya que la presencia de TAKHZYRO en la sangre puede interferir con ciertas pruebas analíticas y dar lugar a resultados inexactos.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de TAKHZYRO en niños menores de 12 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y TAKHZYRO

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se sabe que TAKHZYRO afecte a otros medicamentos ni que se vea afectado por otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. La información sobre la seguridad del uso de TAKHZYRO durante el embarazo y la lactancia es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de lanadelumab durante el embarazo y la lactancia. El médico analizará con usted los riesgos y beneficios de recibir este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

TAKHZYRO contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml de solución; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar TAKHZYRO

TAKHZYRO se presenta en jeringas prellenadas de un solo uso como solución lista para usar. Un médico con experiencia en la atención de pacientes con AEH iniciará y supervisará su tratamiento.

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda u otras preguntas sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cuánto TAKHZYRO utilizar

La dosis de inicio recomendada es de 300 mg cada 2 semanas. Si no ha tenido ninguna crisis durante un periodo de tiempo prolongado, el médico puede modificarle la dosis a 300 mg cada 4 semanas, en especial si su peso corporal es bajo.

Cómo inyectar TAKHZYRO

Si se autoinyecta TAKHZYRO o si se lo inyecta su cuidador, usted o su cuidador deben leer y seguir atentamente las instrucciones que aparecen en la sección 7, «Instrucciones de uso».

- TAKHZYRO se inyecta bajo la piel («inyección subcutánea»).
- La inyección puede ser administrada por usted o un cuidador.
- Un médico, farmacéutico o enfermero deberá enseñarle a preparar e inyectar TAKHZYRO correctamente antes de que lo utilice por primera vez. No se inyecte ni inyecte a otra persona hasta que le hayan enseñado a inyectarse el medicamento.
- Inserte la aguja en el tejido adiposo del estómago (abdomen), muslo o parte superior del brazo.
- Inyecte el medicamento en un lugar distinto cada vez.
- Use cada jeringa prellenada de TAKHZYRO solo una vez.

Si usa más TAKHZYRO del que debe

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si se ha administrado una dosis de TAKHZYRO mayor a la recomendada.

Si olvidó usar TAKHZYRO

Si se salta una dosis de TAKHZYRO, inyecte la dosis lo antes posible, pero deben pasar al menos 10 días entre cada dosis. Si no está seguro de cuándo inyectarse TAKHZYRO después de haberse saltado una dosis, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con TAKHZYRO

Es importante que siga inyectándose TAKHZYRO como se lo haya indicado el médico, incluso si se siente mejor. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si tiene una reacción alérgica grave a TAKHZYRO con síntomas como erupción, opresión en el pecho, silbidos al respirar o latidos cardíacos rápidos, informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones en el lugar de administración de la inyección: los síntomas son dolor, enrojecimiento de la piel, cardenales, molestias, hinchazón, sangrado, picor, endurecimiento de la piel, hormigueo, calor y erupción.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reacciones alérgicas, como picor, molestias y hormigueo en la lengua
- Mareos, sensación de desmayo
- Erupción cutánea abultada
- Dolor muscular
- Resultados de pruebas analíticas que muestran cambios en el hígado

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TAKHZYRO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta después de VTO.

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar la jeringa prellenada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Las jeringas prellenadas pueden conservarse por debajo de los 25 °C por un solo periodo de 14 días pero sin sobrepasar la fecha de vencimiento.

Después de su conservación a temperatura ambiente, no volver a refrigerar TAKHZYRO para su conservación.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro, como partículas en la jeringa prellenada o un cambio de color en la solución para inyección.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TAKHZYRO

- El principio activo es lanadelumab. Cada jeringa prellenada contiene 300 mg de lanadelumab en solución de 2 ml.
- Los demás componentes son fosfato disódico dihidratado, monohidrato de ácido cítrico, histidina, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables; ver sección 2 «TAKHZYRO contiene sodio».

Aspecto del producto y contenido del envase

TAKHZYRO se presenta en forma de solución inyectable transparente de incolora a amarillo pálido en una jeringa prellenada. TAKHZYRO está disponible como envases conteniendo 1 o 2 jeringas prellenadas de 2 ml y envases múltiples que contienen 6 jeringas prellenadas (3 paquetes de 2). Cada jeringa es para uso único.

7. Instrucciones de uso

Asegúrese de leer, comprender y seguir las instrucciones de uso antes de inyectar TAKHZYRO. Contacte a su profesional sanitario si tiene preguntas.

Uso previsto

La jeringa prellenada de TAKHZYRO es un dispositivo de inyección con aguja, desechable, listo para su uso con una dosis fija (300 mg/2 ml) destinado a la administración subcutánea del medicamento por profesionales sanitarios y cuidadores o para la autoadministración.

Conservación de TAKHZYRO

- Guarde TAKHZYRO en la heladera a 2 °C a 8 °C. No congelar.
 - Una jeringa prellenada que se retire de la refrigeración debe conservarse a menos de 25 °C y utilizarse en un plazo de 14 días. Después de su conservación a temperatura ambiente, no volver a refrigerar TAKHZYRO para su conservación.
 - Guarde TAKHZYRO en la caja original para proteger la jeringa prellenada de la luz.
 - **No** agite TAKHZYRO.
 - **Mantenga TAKHZYRO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**
- Partes de su jeringa prellenada de TAKHZYRO antes de su uso (Figura A).**

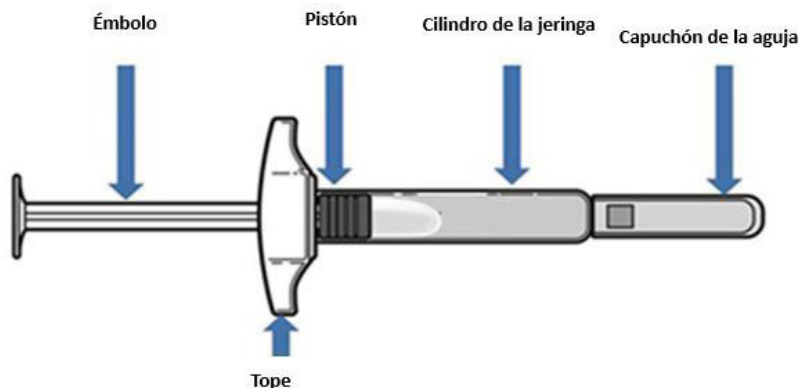


Figura A

PASO 1: Preparación de la inyección

a. Tome una toallita con alcohol, una almohadilla de gasa/torunda de algodón, una venda adhesiva y un contenedor para desechar objetos punzocortantes (**Figura B**) y colóquelo todo en una superficie plana y limpia en una zona bien iluminada. Estos productos no se incluyen en el envase de TAKHZYRO.

Figura B

b. Saque TAKHZYRO de la nevera, abra la caja y extraiga la jeringa prellenada de TAKHZYRO de la bandeja.

- **No** utilice la jeringa prellenada de TAKHZYRO si el precinto de seguridad está abierto o roto.
- **Antes de preparar la inyección, espere a que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente durante al menos de 15 a 30 minutos.**
- Este medicamento es sensible al calor. No use fuentes de calor externas, como el agua caliente, para calentar la jeringa prellenada de TAKHZYRO.
- **No** quite el capuchón de la aguja hasta que esté listo para comenzar la inyección.

c. Lávese las manos con agua y jabón. Séquese completamente las manos (Figura C).



Figura C

d. Verifique la fecha de caducidad de la etiqueta (Figura D).

- **No** utilice la jeringa prellenada de TAKHZYRO si la fecha de caducidad ha pasado.

Figura D

e. Examine visualmente la jeringa prellenada de TAKHZYRO para comprobar que no esté dañada y asegúrese de que el medicamento es incoloro o amarillo pálido.

- **No** use el producto si la jeringa está dañada, por ejemplo, si tiene grietas.
- **No** lo administre si el medicamento ha perdido el color, está turbio o presenta partículas o residuos y llame a su profesional sanitario.
- Es posible que vea burbujas de aire en su jeringa prellenada de TAKHZYRO. Es algo normal y no afectará a la dosis.



PASO 2: Selección y preparación del lugar de inyección

a. La jeringa prellenada de TAKHZYRO debe inyectarse en el estómago (abdomen), muslo o dorso de la parte superior del brazo (la zona externa de la parte superior del brazo no se recomienda si se está autoadministrando la inyección) (**Figura E**).

- Es importante ir rotando los lugares de inyección para mantener la piel sana. Cada nueva inyección debe administrarse a una distancia como mínimo de 3 cm del último lugar que utilizó.
- **No** aplique la inyección en una zona del cuerpo donde la piel esté irritada, enrojecida, infectada o con hematomas.
- La zona que elija para la inyección debe estar como mínimo a una distancia de 5 cm de cualquier cicatriz o del ombligo.

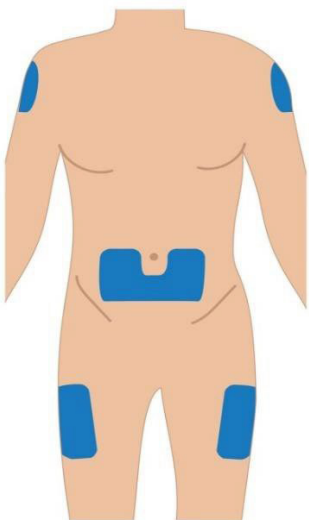


Figura E

b. Limpie el lugar de inyección con una toallita con alcohol y espere a que se seque.

- No sople ni abanique el lugar que ha limpiado.
- No vuelva a tocar esta zona antes de administrar la inyección.

c. Quite el capuchón de la aguja de la jeringa prellenada de TAKHZYRO. Tire con cuidado del capuchón de la aguja con una mano mientras sujeta firmemente la parte central de la jeringa prellenada de TAKHZYRO con la otra. Deseche el capuchón de la aguja (**Figura F**).

- No vuelva a tapar la jeringa prellenada de TAKHZYRO.
- No use la jeringa prellenada de TAKHZYRO si se ha dejado caer sin el capuchón de la aguja o si la aguja parece dañada o torcida.
- No toque la aguja ni deje que la aguja entre en contacto con nada.

Figura F

PASO 3: Inyección de TAKHZYRO

a. Sujete la jeringa prellenada de TAKHZYRO con una mano como si fuera un lápiz. Evite tocar la aguja o empujar el émbolo (**Figura G**).



Figura G

b. Utilice la otra mano para pellizcar con cuidado la piel, formando un pliegue de unos 3 cm en el lugar de la inyección que ha limpiado.

c. Con un movimiento breve y rápido, inserte la aguja en la piel. Asegúrese de que mantiene la aguja en su lugar (**Figura H**).

Figura H

d. Empuje lentamente el émbolo hasta que se haya inyectado todo el líquido y la jeringa se quede vacía. A continuación, suelte con cuidado la piel.

e. Retire lentamente la aguja mientras mantiene la jeringa con el mismo ángulo (**Figura I**).

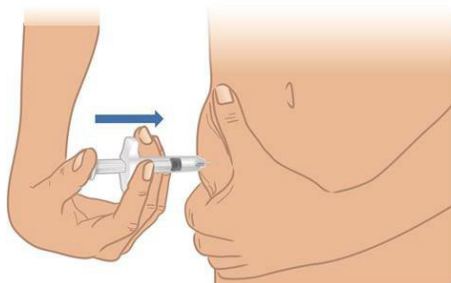


Figura I

f. Presione la torunda o la gasa de algodón sobre el lugar de la inyección si es necesario y sujétela durante 10 segundos.

No frote el lugar de la inyección. Es posible que sangre ligeramente. Es algo normal.

- Cubra el lugar de la inyección con una venda adhesiva si es necesario.



- g. Deseche la jeringa prellenada de TAKHZYRO que ha utilizado.
- **No** toque la aguja.
 - Para evitar herirse con la aguja, no vuelva a tapar la aguja.
 - Coloque las jeringas prellenadas de TAKHZYRO en un contenedor para desechar objetos punzocortantes inmediatamente después de utilizarlas.
 - **No** reutilice la jeringa prellenada de TAKHZYRO ni ningún otro producto empleado para la inyección.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.236

Elaborado por: Principio Activo: Rentschler Biopharma SE, Erwin-Rentschler-Str. 21, Laupheim, Alemania. Producto Terminado: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Schuetzenstrasse 87 y 99-101, Ravensburg, Alemania. Acondicionamiento secundario: Takeda Manufacturing Austria AG, Lange Alle 24, 1221 Viena, Austria.

Importado y comercializado en Argentina por: Takeda Argentina S.A., Domingo de Acassuso 3780, 1° piso, Olivos, (B1636ETT) Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Sonia Sutter – Farmacéutica
Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión: Abr-22
Disposición: 2842/22



Takeda Argentina S.A. – Av. del Libertador 7208 – Piso 14 –
C1429BMR – Buenos Aires, Argentina.

Copyright® Takeda Pharmaceutical Company Limited. All
rights reserved. All trademarks are the property of their
respective owners.

Material exclusivo para el profesional de la salud.
Prohibida su distribución al público en general.

C-APROM/AR/TAKH/O146-OCT22-V1.0



TAKHZYRO[®]
lanadelumab, inyección subcutánea