

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAKHZYRO 300 mg solution injectable

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une unité (flacon ou seringue préremplie) contient 300 mg de lanadelumab* dans 2 ml de solution.

*Lanadelumab est produit dans des cellules d'ovaires d'hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution injectable en seringue préremplie.

La solution est incolore à jaune pâle, claire ou légèrement opalescente.

La solution a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TAKHZYRO est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AOH).

Posologie

La dose initiale recommandée est de 300 mg de lanadelumab toutes les 2 semaines. Chez les patients présentant une absence stable de crise sous traitement, une réduction de la dose de 300 mg de lanadelumab toutes les 4 semaines peut être envisagée, en particulier chez les patients de faible poids.

TAKHZYRO n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH (voir rubrique 4.4)

Doses oubliées

Si une dose de TAKHZYRO est oubliée, il convient d'indiquer au patient d'administrer la dose dès que possible en maintenant un intervalle d'au moins 10 jours entre les doses.

Populations particulières

Sujets âgés

L'âge ne devrait pas avoir d'influence sur l'exposition au lanadelumab. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'influence sur l'exposition au lanadelumab. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance rénale grave. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence sur l'exposition au lanadelumab ou le profil de sécurité. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TAKHZYRO chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

TAKHZYRO est destiné exclusivement à une administration par voie sous-cutanée (SC).

Chaque unité (flacon ou seringue préremplie) de TAKHZYRO est exclusivement à usage unique (voir rubrique 6.6).

Les injections doivent être limitées aux sites d'injection recommandés : l'abdomen, les cuisses, la partie supéro-externe du bras (voir rubrique 5.2). Il est recommandé d'effectuer une rotation des sites d'injection.

TAKHZYRO peut être auto-administré ou administré par un soignant uniquement après formation à la technique d'injection SC par un professionnel de santé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration de TAKHZYRO doit être immédiatement arrêtée et un traitement adapté doit être instauré.

Généralités

TAKHZYRO n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH. En cas de survenue d'une crise d'AOH, un traitement personnalisé doit être instauré avec un médicament de secours approuvé.

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du lanadelumab chez les patients atteints d'AOH avec une activité normale du C1 INH.

Interférence avec le test de coagulation

Le lanadelumab peut augmenter le temps de céphaline activée (TCA) en raison d'une interaction du lanadelumab avec le test de TCA. Les réactifs utilisés dans l'analyse biologique du TCA déclenchent la coagulation intrinsèque par l'intermédiaire de l'activation de la kallikréine plasmatique dans le système contact. L'inhibition de la kallikréine plasmatique par le lanadelumab peut augmenter le TCA dans ce test. Aucune des augmentations du TCA chez les patients traités par TAKHZYRO n'a été associée à un événement indésirable de saignement anormal. Il n'y a eu aucune différence en termes de Rapport international normalisé (RNI) entre les groupes de traitement.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été spécifiquement réalisée. D'après les caractéristiques du lanadelumab, aucune interaction pharmacocinétique avec des médicaments coadministrés n'est attendue.

Comme prévu, l'utilisation concomitante du médicament de secours, l'inhibiteur de la C1 estérase, entraîne un effet additif sur la réponse du KHPMc (kininogène de haut poids moléculaire clivé) au lanadelumab basé sur le mécanisme d'action (MA) du lanadelumab et de l'inhibiteur de la C1 estérase (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de lanadelumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction ou le développement (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de lanadelumab pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le lanadelumab est excrété dans le lait maternel. On sait que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel pendant les quelques premiers jours après la naissance, et vont être réduites à de faibles concentrations peu de temps après. Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Après cela, le lanadelumab pourra être utilisé pendant l'allaitement, sur indication clinique.

Fertilité

L'effet du lanadelumab sur la fertilité n'a pas été évalué chez l'homme. Le lanadelumab n'a eu aucun effet sur la fertilité des singes cynomolgus mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

TAKHZYRO a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (52,4 %) associés au TAKHZYRO qui ont été observés étaient les réactions au site d'injection (RSI), notamment une douleur au site d'injection, un érythème au site d'injection et une ecchymose au site d'injection. Parmi ces RSI, 97 % étaient d'intensité légère, 90 % ont disparu en 1 jour après leur apparition avec une durée médiane de 6 minutes.

Une réaction d'hypersensibilité (un prurit léger à modéré, une gêne et des fourmillements dans la langue) a été observée (1,2 %), voir rubrique 4.4.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 résume les effets indésirables observés dans l'étude HELP qui a inclus 84 patients atteints d'AOH, ayant reçu au moins une dose de TAKHZYRO.

La fréquence des effets indésirables figurant dans le Tableau 1 est définie selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec le lanadelumab

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable du médicament	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité*	Fréquent
Affections du système nerveux	Étourdissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption maculopapulaire	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection**	Très fréquent
Investigations	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	Fréquent
	Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	Fréquent

*L'hypersensibilité comprend : prurit, gêne et des fourmillements dans la langue.

**Les réactions au site d'injection comprennent : douleur, érythème, ecchymose, gêne, hématome, hémorragie, prurit, gonflement, induration, paresthésie, réaction, chaleur, œdème et éruption cutanée.

Population pédiatrique

La sécurité de TAKHZYRO a été évaluée dans un sous-groupe de 23 patients âgés de 12 à <18 ans. Les résultats de l'analyse de sous-groupe concordaient avec les résultats globaux de l'étude pour tous les patients.

Immunogénicité

Le traitement par le lanadelumab a été associé au développement d'anticorps anti-médicament (ADA) apparus sous traitement chez 11,9 % (10/84) des patients. Tous les titres d'anticorps étaient faibles. La réponse des ADA a été transitoire chez 20 % (2/10) des patients positifs pour les ADA. 2,4 % (2/84) des patients traités par le lanadelumab ont obtenu un résultat positif au test des anticorps neutralisants.

Le développement des ADA, y compris les anticorps neutralisants dirigés contre TAKHZYRO, ne semble pas avoir une incidence négative sur les profils pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) ou la réponse clinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Il n'existe aucune information permettant d'identifier les signes et symptômes potentiels d'un surdosage. En cas d'apparition de symptômes, un traitement symptomatique est recommandé. Il n'existe pas d'antidote.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments hématologiques, médicaments utilisés pour traiter l'angio-œdème héréditaire, code ATC : B06AC05.

Mécanisme d'action

Le lanadelumab est un anticorps monoclonal entièrement humain (IgG1/ κ -light chain, chaîne légère kappa). Le lanadelumab inhibe l'activité protéolytique de la kallikréine plasmatique active. L'augmentation de l'activité de la kallikréine plasmatique provoque des crises d'angio-œdème chez les patients atteints d'AOH par protéolyse du kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) pour générer les KHPM clivés (KHPMc) et la bradykinine. Le lanadelumab permet un contrôle soutenu de l'activité de la kallikréine plasmatique, ce qui limite la génération de bradykinine chez les patients atteints d'AOH.

Effets pharmacodynamiques

L'inhibition de la kallikréine plasmatique dépendante de la concentration, déterminée par la réduction des taux de KHPMc, a été démontrée après administration SC de TAKHZYRO 150 mg toutes les 4 semaines, 300 mg toutes les 4 semaines, ou 300 mg toutes les 2 semaines chez des patients atteints d'AOH.

Les relations PK/PD entre TAKHZYRO et le KHPMc sont décrites par un modèle de la réponse pharmacologique à l'exposition indirecte. Le taux de formation de KHPMc a été réduit au maximum de 53,7 % avec une CI_{50} de 5705 ng/ml.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude HELP

L'étude HELP était une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo, à groupes parallèles, menée chez 125 (115 adultes et 10 adolescents) patients atteints d'AOH symptomatique de type I ou II. Les patients ont été randomisés dans 1 des 4 bras de traitement parallèles, stratifiés selon le taux de crises de référence, selon un ratio 3:2:2:2 (placebo, lanadelumab 150 mg toutes les 4 semaines [1x/4 semaines], lanadelumab 300 mg toutes les 4 semaines [1x/4 semaines], ou lanadelumab 300 mg toutes les 2 semaines [1x/2 semaines] par injection SC) pendant la période de traitement de 26 semaines.

L'âge médian (valeurs extrêmes) de la population de l'étude était de 42 ans (12 à 73) dont 88 patients de sexe féminin (70 %). Des antécédents de crises d'angio-œdème du larynx ont été rapportés chez 65 % (81/125) des patients et 56 % (70/125) avaient préalablement reçu un traitement prophylactique à long terme (PLT). Pendant la période de pré-inclusion de l'étude, le taux moyen de crises était de 3,7 crises/mois avec 52 % (65/125) des patients ayant présenté ≥ 3 crises/mois.

Tous les bras de traitement par TAKHZYRO ont entraîné des réductions statistiquement significatives en termes de taux moyen de crises d'AOH par comparaison au placebo pour tous les critères d'évaluation principaux et secondaires dans la population en intention de traiter (ITT) (Tableau 2).

Tableau 2. Résultats des mesures d'efficacité principales et secondaires dans la population en ITT

Statistiques de critères d'évaluation ^a	Placebo (N=41)	Lanadelumab		
		150 mg 1x/4 semaines (N=28)	300 mg 1x/4 semaines (N=29)	300 mg 1x/2 semaines (N=27)
Critère d'évaluation principal - Nombres de crises d'AOH survenues entre le jour 0 et le jour 182				
Moyenne des MC (IC à 95 %) du taux de crises mensuelles ^b	1,97 (1,64; 2,36)	0,48 (0,31; 0,73)	0,53 (0,36; 0,77)	0,26 (0,14; 0,46)
% de réduction relative au placebo (IC à 95 %) ^c		76 (61; 85)	73 (59; 82)	87 (76; 93)
Valeurs de p ajustées ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Critère d'évaluation secondaire - Nombres de crises d'AOH nécessitant un traitement aigu survenues entre le jour 0 et le jour 182				
Moyenne des MC (IC à 95 %) du taux de crises mensuelles ^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 réduction relative au placebo (IC à 95 %) ^c		81 (66; 89)	74 (59; 84)	87 (75; 93)
Valeurs de p ajustées ^d		<0,001	<0,001	<0,001
Critère d'évaluation secondaire - Nombres de crises d'AOH modérées ou sévères survenues entre le jour 0 et le jour 182				
Moyenne des MC (IC à 95 %) du taux de crises mensuelles ^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)

Statistiques de critères d'évaluation ^a	Placebo (N=41)	Lanadelumab		
		150 mg 1x/4 semaines (N=28)	300 mg 1x/4 semaines (N=29)	300 mg 1x/2 semaines (N=27)
% de réduction relative au placebo (IC à 95 %) ^c		70 (50; 83)	73 (54; 84)	83 (67; 92)
Valeurs de p ajustées ^d		<0,001	<0,001	<0,001

Remarque : IC=intervalle de confiance ; MC=moindres carrés.

^a Résultats obtenus par un modèle de régression de Poisson prenant en considération la surdispersion avec effets fixes pour le groupe de traitement (catégoriel) et le taux de crises de référence normalisé (continu), ainsi que le logarithme de la durée en jours d'observation de chaque patient pendant la période de traitement en tant que variable offset dans le modèle.

^b Taux de crise d'AOH pendant la période de traitement basé sur le modèle (crises/4 semaines).

^c % de réduction relative au placebo correspondant à 100% * (1 moins le rapport des taux d'incidence). Le rapport des taux est le rapport des taux de crise d'AOH pendant la période de traitement basé sur le modèle.

^d Valeurs de p ajustées sur les analyses multiples.

La réduction moyenne du taux de crises d'AOH était systématiquement plus élevée dans les bras de traitement par TAKHZYRO par comparaison au placebo quels que soient les antécédents de PLT, de crises laryngées ou du taux de crises pendant la période de pré-inclusion. Les pourcentages des patients qui étaient sans crises figurent dans le Tableau 3.

Tableau 3. Pourcentage de patients qui étaient sans crise pendant les périodes de traitement

Critères	Placebo	Lanadelumab		
		150 mg 1x/4 semaines	300 mg 1x/4 semaines	300 mg 1x/2 semaines
Période de traitement (jour 0 à jour 182, 26 semaines)				
n	41	28	29	27
Sans crise	2%	39%	31%	44%

Le pourcentage de patients sans crise pendant les 16 dernières semaines (Jour 70 au Jour 182) de l'étude était de 77 % dans le groupe 300 mg 1x/2 semaines, par rapport à 3 % des patients du groupe placebo.

100 % des patients sous 300 mg 1x/2 semaines ou 1x/4 semaines et 89 % sous 150 mg 1x/4 semaines ont atteint une réduction d'au moins 50 % du taux de crises d'AOH par rapport à la période de pré-inclusion.

Qualité de vie liée à la santé

Une amélioration dans les scores totaux et par domaines (fonctionnement, fatigue/humeur, peur/honte et nutrition) obtenus aux questionnaires sur la Qualité de vie liée à l'angio-œdème (QdV-AE) a été observée dans tous les groupes de traitement par TAKHZYRO par comparaison au groupe placebo ; l'amélioration la plus importante a été observée pour le score de fonctionnement comme indiqué dans le Tableau 4. Une réduction de 6 points est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente. Le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration cliniquement pertinente en terme de score total de QdV-AE était de 65 % (risques relatifs contre placebo, [IC à 95 %]= 3,2 [1,1; 9,2]), 63 % (2,9 [1,1; 8,1]), et 81 % (7,2 [2,2; 23,4]), dans les groupes TAKHZYRO 150 mg 1x/4 semaines, 300 mg 1x/4 semaines et 300 mg 1x/2 semaines, respectivement, comparés aux 37 % de patients dans le groupe placebo.

Tableau 4. Variation en terme de scores QdV-AE^a - Placebo vs TAKHZYRO à la semaine 26 dans l'étude HELP.

Variation de la moyenne des MC (ET) entre la valeur de référence et celle obtenue à la semaine 26	Placebo	Total TAKHZYRO
Score total de QdV-AE	-4,7 (18,8)	-19,5 (18,6)
Score de fonctionnement	-5,4 (22,7)	-29,3 (22,9)
Score de fatigue/humeur	-1,8 (23,3)	-13,0 (23,1)
Score de peur/honte	-9,0 (24,0)	-18,8 (23,7)
Score de nutrition	0,5 (22,5)	-17,0 (22,3)

Remarque : QdV-AE= Qualité de vie liée à l'angio-œdème ; MC=moindres carrés ; ET=écart-type.

^a Les scores bas indiquent une moindre atteinte (ou une meilleure qualité de vie liée à la santé).

Extension de l'étude HELP

La sécurité et l'efficacité à long terme de TAKHZYRO en traitement prophylactique pour la prévention des crises d'AOH ont été évaluées dans le cadre de l'étude contrôlée en ouvert HELP.

Un total de 212 patients adultes et adolescents présentant un AOH symptomatique de type I ou II ont reçu au moins une dose de lanadelumab dans le cadre de cette étude, dont 109 patients qui ont été inclus dans la phase d'extension de l'étude HELP et 103 nouveaux patients ne provenant pas de l'extension de l'étude (y compris 19 patients provenant de l'étude de phase 1b) qui présentaient des antécédents de taux de crises de référence ≥ 1 pendant 12 semaines. Les patients ont été autorisés à débiter l'auto-administration après avoir reçu l'administration par un professionnel de santé des 2 premières doses dans un centre et avoir reçu une formation adaptée. L'analyse intermédiaire indique que les effets ont été maintenus après un an de traitement.

Population pédiatrique

L'agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TAKHZYRO dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention des crises d'angio-œdème héréditaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du lanadelumab a été étudiée en dose unique et multiple chez les patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AOH). La pharmacocinétique du lanadelumab a montré une relation linéaire entre la dose et l'exposition systémique à des doses allant jusqu'à 400 mg et une exposition systémique stable après administration sous-cutanée jusqu'à 12 mois. La biodisponibilité absolue du lanadelumab après administration sous-cutanée n'a pas été déterminée. Dans l'étude HELP, les patients traités par 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines ont présenté, en moyenne (écart type) et à l'état stationnaire, une aire sous la courbe dans l'intervalle d'administration ($ASC_{tau,ss}$), une concentration maximale ($C_{max,ss}$) et une concentration minimale ($C_{min,ss}$) de 408 $\mu g \cdot jour/ml$ (138), 34,4 $\mu g/ml$ (11,2) et 25,4 $\mu g/ml$ (9,18), respectivement. La durée prévue pour atteindre la concentration à l'état stationnaire a été d'environ 70 jours.

Absorption

Après administration SC, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale est d'environ 5 jours. Le site d'injection SC (cuisse, bras ou abdomen) et l'auto-administration n'ont pas eu d'influence sur l'absorption du lanadelumab.

Distribution

Le volume moyen de distribution (écart type) du lanadelumab chez les patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AOH) est de 14,5 litres (4,53). Le lanadelumab est un anticorps monoclonal thérapeutique et ne devrait pas se lier aux protéines plasmatiques.

Élimination

La clairance totale moyenne du lanadelumab (écart type) est de 0,0297 l/h (0,0124). La demi-vie terminale d'élimination est d'environ 14 jours.

Populations particulières

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique du lanadelumab dans des populations particulières, notamment en fonction du genre, de l'âge, d'une grossesse ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Dans une analyse pharmacocinétique de population, après correction par le poids corporel, aucune influence du sexe ou de l'âge (12 à 75 ans) n'a été mise en évidence sur la clairance ou le volume de distribution du lanadelumab.

Même si le poids corporel a été identifié en tant que covariable importante décrivant la variabilité de la clairance, la posologie de 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines permet d'apporter une exposition adéquate (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale et hépatique

Les anticorps monoclonaux IgG étant principalement éliminés par le catabolisme intracellulaire, l'insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas avoir d'influence sur la clairance du lanadelumab. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'insuffisance rénale (DFG estimée : 60 à 89 ml/min/1,73 m² [léger, N=98] et 30 à 59 ml/min/1,73m² [modéré, N=9]) n'a eu aucun effet sur la clairance ou le volume de distribution du lanadelumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études à doses répétées évaluant des injections SC (sous-cutanées) hebdomadaires chez les rats (jusqu'à 28 jours) et les singes cynomolgus (jusqu'à 6 mois) le lanadelumab a été bien toléré à des doses jusqu'à 50 mg/kg inclus (dose la plus élevée testée) et aucun organe cible de toxicité n'a été identifié. Les expositions chez les singes cynomolgus après 6 mois d'administration étaient environ 23 fois supérieures à l'exposition observée à la dose clinique de 300 mg toutes les 2 semaines basée sur l'ASC (Aire Sous la Courbe).

Le lanadelumab ne devrait pas interagir directement avec l'ADN ou autre matériel chromosomique, car il est entièrement constitué d'acides aminés naturels et il ne contient aucun élément de liaison inorganique ou synthétique ou de partie non protéique ; par conséquent, aucune évaluation du potentiel génotoxique n'a été réalisée.

Le potentiel carcinogène n'a pas été évalué chez l'animal en appliquant l'approche du poids de la preuve ; on considère que le lanadelumab présente un faible risque de cancérogénicité.

Les effets du lanadelumab sur la fertilité ont été évalués chez des singes cynomolgus sexuellement matures. Dans une étude de 13 semaines, l'administration SC une fois par semaine de lanadelumab n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses de 10 ou 50 mg/kg (dose la plus élevée testée). Les expositions chez des singes cynomolgus sexuellement matures dans le cadre de l'étude de fertilité étaient d'environ 20 et 22 fois supérieures aux expositions observées à la dose clinique de 300 mg toutes les 2 semaines basées sur la C_{max} (concentration maximale) et l'ASC, respectivement.

Dans l'étude ePPND (Développement pré- et postnatal renforcé) menée chez des singes cynomolgus gestantes ayant reçu une fois par semaine des doses de 10 ou 50 mg/kg (dose la plus élevée testée), il n'y a eu aucun effet lié au lanadelumab sur la grossesse et la mise bas, le développement embryo-fœtal, la survie, la croissance et/ou le développement postnatal de la progéniture. Les expositions dans le cadre de l'étude ePPND étaient environ 32 fois supérieures à l'exposition observée à la dose clinique de 300 mg toutes les 2 semaines basées sur l'ASC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique dihydraté
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en flacon
2 ans

L'injection doit être administrée dans les 2 heures de la préparation de la seringue d'administration. Si le produit n'est pas administré immédiatement après la préparation, la seringue peut être conservée dans le réfrigérateur (2 °C à 8 °C), à l'abri de la lumière et administré dans les 8 heures.

La stabilité chimique et physique après dilution a été démontrée pendant 2 heures à 25 °C et pendant 8 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de préparation élimine tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en seringue préremplie
2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la solution (flacon ou seringue préremplie) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

La solution (flacon ou seringue préremplie) peut être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une seule période de 14 jours à une date qui ne doit pas être postérieure à la date d'expiration. Ne pas replacer TAKHZYRO au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.

Pour les conditions de conservation du produit en flacon après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en flacon

2 ml de solution dans un flacon (verre de type I) avec un bouchon en caoutchouc butyle et un opercule en aluminium avec un capuchon amovible violet. TAKHZYRO est disponible en boîte individuelle contenant un flacon de 2 ml, ainsi qu’en conditionnement multiple de 2 ou 6 boîtes, chaque boîte contenant 1 flacon.

Chaque boîte contient les éléments suivants :

- Seringue vide de 3 ml
- Aiguille 18G pour prélèvement dans le flacon
- Aiguille d’injection 27G x 13 mm

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en seringue préremplie

2 ml de solution dans une seringue préremplie avec un bouchon en bromobutyle, une aiguille sertie 27G x 13 mm et un capuchon d’aiguille rigide. TAKHZYRO est disponible en conditionnement unitaire contenant 1 ou 2 seringues préremplies, ainsi qu’en conditionnement multiple de 6 (3 boîtes de 2) seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Le lanadelumab est présenté en flacons et en seringues préremplies à usage unique.

L’aspect visuel de la solution TAKHZYRO doit être examiné attentivement avant utilisation. La solution doit être claire ou jaune pâle. Les solutions qui sont décolorées ou qui contiennent des particules ne doivent pas être utilisées.

Éviter d’agiter vigoureusement.

Étapes d’administration

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en flacon

Dans des conditions stériles, prélever la dose prescrite de TAKHZYRO du flacon dans une seringue à l’aide d’une aiguille de calibre 18.

Remplacer l’aiguille de la seringue par une aiguille de calibre 27 ou une autre aiguille adaptée à l’injection SC. Injecter TAKHZYRO par voie sous-cutanée dans l’abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras (voir rubrique 4.2).

Flacon à usage unique.

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en seringue préremplie

Après avoir retiré la seringue préremplie du réfrigérateur, attendre 15 à 30 minutes avant d’effectuer l’injection pour permettre à la solution de revenir à température ambiante. Injecter TAKHZYRO par voie sous-cutanée dans l’abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras (voir rubrique 4.2).

Chaque seringue préremplie est à usage unique. Jeter la seringue préremplie une fois l’injection terminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Toutes les aiguilles et les seringues doivent être jetées dans un collecteur pour objets tranchants.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlande
Tél : +80066838470
E-Mail : medinfoEMA@shire.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1340/001
EU/1/18/1340/002
EU/1/18/1340/003
EU/1/18/1340/004
EU/1/18/1340/005
EU/1/18/1340/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 novembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2020

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S)
DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION
SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA(DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**FLACON - BOÎTE UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TAKHZYRO 300 mg solution injectable
lanadelumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg de lanadelumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique, dihydraté
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon de 2 ml

Cette présentation contient également :
1 seringue de 3 ml
1 aiguille de calibre 18G pour prélèvement
1 aiguille d'injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Exclusivement à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1340/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**FLACON - CONDITIONNEMENT MULTIPLE INTÉRIEUR (PAS DE CADRE BLEU)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TAKHZYRO 300 mg, solution injectable
lanadelumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg de lanadelumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique, dihydraté
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon de 2 ml composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

Cette présentation contient également :
1 seringue de 3 ml
1 aiguille de calibre 18G pour prélèvement
1 aiguille d'injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Exclusivement à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1340/002

EU/1/18/1340/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

FLACON - CONDITIONNEMENT MULTIPLE EXTÉRIEUR (AVEC CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TAKHZYRO 300 mg, solution injectable
lanadelumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg de lanadelumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique, dihydraté
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 2 flacons (2 boîtes de 1 flacon) de 2 ml.

Conditionnement multiple : 6 flacons (6 boîtes de 1 flacon) de 2 ml.

Chaque boîte contient également :

1 seringue de 3 ml

1 aiguille de calibre 18G pour prélèvement

1 aiguille d'injection

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation

Exclusivement à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1340/002

EU/1/18/1340/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TAKHZYRO 300 mg solution injectable
lanadelumab
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**SERINGUE PRÉREMPLIE - BOÎTE UNITAIRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en seringue préremplie
lanadelumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 300 mg de lanadelumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique, dihydraté
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue préremplie de 2 ml
2 seringues préremplies de 2 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Exclusivement à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1340/004

EU/1/18/1340/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**SERINGUE PRÉREMPLIE - CONDITIONNEMENT MULTIPLE INTÉRIEUR (PAS DE CADRE BLEU)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TAKHZYRO 300 mg, solution injectable en seringue préremplie
lanadelumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 300 mg de lanadelumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique, dihydraté
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 conditionnement unitaire de 2 seringues préremplies (2 ml chacune), ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Exclusivement à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1340/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**SERINGUE PRÉREMPLIE - CONDITIONNEMENT MULTIPLE EXTÉRIEUR (AVEC CADRE BLEU)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TAKHZYRO 300 mg, solution injectable en seringue préremplie
lanadelumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 300 mg de lanadelumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate disodique, dihydraté
Acide citrique monohydraté
Histidine
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
Conditionnement multiple de 6 : 3 conditionnements unitaires de 2 seringues préremplies (2 ml chacune)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Exclusivement à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1340/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TAKHZYRO 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

TAKHZYRO 300 mg solution injectable
lanadelumab
s.c.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en flacon lanadelumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que TAKHZYRO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TAKHZYRO
3. Comment utiliser TAKHZYRO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver TAKHZYRO
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Indications d'utilisation

1. Qu'est-ce que TAKHZYRO et dans quels cas est-il utilisé

TAKHZYRO contient la substance active lanadelumab.

Dans quels cas TAKHZYRO est-il utilisé ?

TAKHZYRO est un médicament utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour prévenir les crises d'angio-œdème, chez les patients présentant un AOH.

Qu'est-ce que l'angio-œdème héréditaire (AOH) ?

L'AOH est une maladie héréditaire. Avec cette affection, votre sang ne contient pas une quantité suffisante d'une protéine appelée « inhibiteur C1 » ou que cet inhibiteur C1 ne fonctionne pas correctement. Cela entraîne l'accumulation de la « kallicréine plasmatique », qui à son tour libère de grandes quantités de « bradykinine » dans la circulation sanguine. Une trop grande quantité de bradykinine entraîne des symptômes d'AOH tels qu'un gonflement et une douleur au niveau :

- des mains et des pieds,
- du visage, des paupières, des lèvres ou de la langue,
- du larynx, ce qui peut provoquer des difficultés pour respirer
- des organes génitaux

Action du TAKHZYRO

TAKHZYRO est un type de protéine qui bloque l'activité de la kallikréine plasmatique. Ce qui permet de réduire la quantité de bradykinine dans la circulation sanguine et de prévenir les symptômes de l'AOH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TAKHZYRO

N'utilisez jamais TAKHZYRO

Si vous êtes allergique au lanadelumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser TAKHZYRO.
- Si vous avez une réaction allergique sévère au TAKHZYRO avec des symptômes comme une éruption cutanée, une oppression thoracique, une respiration sifflante ou des battements rapides du cœur, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère **immédiatement**.

Tenir un journal

Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du médicament à chaque fois que vous prenez une dose de TAKHZYRO. Cela a pour but de garder un enregistrement des lots utilisés.

Tests biologiques

Si vous utilisez TAKHZYRO, informez-en votre médecin avant de vous soumettre à des tests biologiques destinés à mesurer la vitesse de coagulation de votre sang. Cela est nécessaire, car la présence de TAKHZYRO dans le sang peut interférer avec certains tests biologiques, conduisant à des résultats erronés.

Enfants et adolescents

L'utilisation de TAKHZYRO n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et TAKHZYRO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

TAKHZYRO n'est pas connu pour avoir un effet sur d'autres médicaments ou être affecté par d'autres médicaments.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre TAKHZYRO. Il existe des données limitées sur la sécurité d'emploi de TAKHZYRO pendant la grossesse et l'allaitement. À titre de mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de lanadelumab pendant la grossesse et l'allaitement. Votre médecin discutera avec vous des risques et des bénéfices liés à la prise de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

TAKHZYRO contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml de solution, ce qui revient à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser TAKHZYRO

TAKHZYRO se présente en flacons à usage unique de solution prête à l'emploi. Votre traitement sera initié et géré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AOH).

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute ou si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament.

Quelle quantité de TAKHZYRO utiliser ?

La dose initiale recommandée est de 300 mg toutes les 2 semaines. Si vous n'avez pas eu de crises pendant une longue période, votre médecin peut modifier la fréquence des doses à 300 mg toutes les 4 semaines, particulièrement si vous avez un faible poids corporel.

Comment injecter TAKHZYRO ?

Si vous injectez vous-même TAKHZYRO ou si votre soignant vous l'injecte, vous ou votre soignant devez lire attentivement et suivre les instructions à la rubrique 7, « Indications d'utilisation ».

- L'injection de TAKHZYRO doit être faite sous la peau (« injection sous-cutanée »).
- L'injection peut être réalisée par vous-même ou un soignant.
- Un médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous montrera comment préparer et injecter correctement TAKHZYRO avant que vous ne le fassiez pour la première fois. Vous ou une autre personne ne devez pas réaliser l'injection avant d'avoir appris à injecter le médicament.
- Introduire l'aiguille dans le tissu adipeux du ventre (abdomen), des cuisses ou de la partie supérieure des bras.
- Injecter le médicament dans un site différent à chaque fois.
- Chaque flacon de TAKHZYRO ne doit être utilisé qu'une fois.

Si vous avez utilisé plus de TAKHZYRO que vous n'auriez dû

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez pris une trop grande quantité de TAKHZYRO.

Si vous oubliez d'utiliser TAKHZYRO

Si vous oubliez une dose de TAKHZYRO, injectez votre dose dès que possible, mais vous devez laisser un intervalle d'au moins 10 jours entre chaque dose. Si vous ne savez pas quand injecter TAKHZYRO après avoir oublié une dose, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous arrêtez d'utiliser TAKHZYRO

Il est important que vous continuiez à injecter TAKHZYRO selon les instructions de votre médecin, même si vous vous sentez mieux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous avez une réaction allergique sévère au TAKHZYRO avec des symptômes comme une éruption cutanée, une oppression thoracique, une respiration sifflante ou des battements rapides du cœur, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère **immédiatement**.

Prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'une personne sur 10) :

- Réactions au site d'injection – les symptômes comprennent douleur, rougeur de la peau, ecchymose, gêne, gonflement, saignement, démangeaisons, induration de la peau, fourmillements, chaleur et éruption cutanée.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Réactions allergiques, notamment démangeaisons, gêne et fourmillements dans la langue
- Étourdissements, sensation d'évanouissement
- Plaque cutanée
- Douleur musculaire
- Analyses de sang montrant des changements hépatiques

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TAKHZYRO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Les flacons peuvent être conservés à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une seule période de 14 jours à une date qui ne doit pas être postérieure à la date d'expiration.
Ne pas remplacer TAKHZYRO au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes de détérioration comme la présence de particules dans le flacon ou une couleur altérée de la solution à injecter.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TAKHZYRO

- La substance active est le lanadelumab. Chaque flacon contient 300 mg de lanadelumab dans 2 ml solution.
- Les autres composants sont : phosphate disodique dihydraté, acide citrique monohydraté, histidine, chlorure de sodium, polysorbate 80 et eau pour préparation injectable – voir rubrique 2 « TAKHZYRO contient du sodium »

Comment se présente TAKHZYRO et contenu de l'emballage extérieur

TAKHZYRO est une solution injectable claire, incolore à jaune pâle présentée dans un flacon en verre.

TAKHZYRO est disponible en boîte individuelle contenant un flacon de 2 ml, ainsi qu'en conditionnement multiple contenant 2 ou 6 boîtes, chaque boîte contenant 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Chaque boîte contient les éléments suivants :

- une seringue vide de 3 ml
- une aiguille à pointe émoussée de calibre 18 G pour prélèvement dans le flacon
- une aiguille pointue de calibre 27 G x 13 mm d'administration (injection).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlande
Tél : +80066838470
E-mail : medinfoEMEA@shire.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 07/2020.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

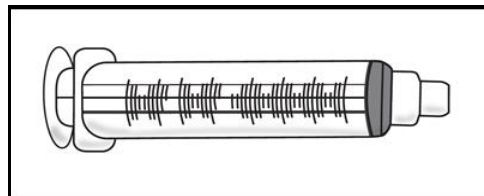
Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

7. Indications d'utilisation

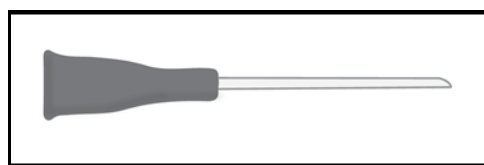
Assurez-vous de lire, de comprendre et de suivre les instructions étape par étape pour l'injection de TAKHZYRO. Contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez des questions.

En plus du flacon, chaque boîte de TAKHZYRO contient également :

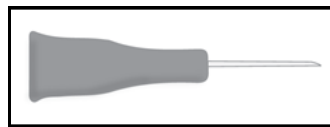
- Une seringue vide de 3 ml.



- Une aiguille à pointe émoussée de calibre 18 pour prélèvement dans le flacon.
Utilisée pour prélever la solution de médicament du flacon dans la seringue.



- Une aiguille d'injection pointue de calibre 27 G x 13 mm.
Utilisée pour l'injection sous la peau (sous-cutanée).



Utilisez uniquement les seringues, les aiguilles à pointe émoussée pour prélèvement dans le flacon et les aiguilles d'injection pointues comprises dans la boîte ou qui vous ont été prescrites par votre médecin.

Utilisez uniquement les seringues, les aiguilles à pointe émoussée pour prélèvement dans le flacon et les aiguilles d'injection pointues une seule fois. Placez toutes les seringues et les aiguilles utilisées dans le collecteur pour objets pointus et tranchants.

N'utilisez pas les seringues, les aiguilles à pointe émoussée pour prélèvement dans le flacon et les aiguilles d'injection pointues qui semblent endommagées.

Vous aurez aussi besoin de :

- Compresses d'alcool
- D'un collecteur pour flacons, aiguilles et seringues utilisés.

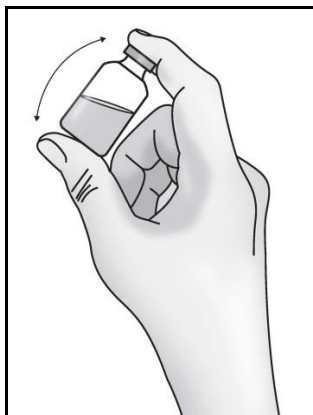
Vous pouvez obtenir un approvisionnement auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

L'injection de TAKHZYRO peut être résumée en 5 étapes :

- 1. Préparer le flacon de TAKHZYRO**
- 2. Fixer à la seringue l'aiguille à pointe émoussée pour prélèvement dans le flacon**
- 3. Transférer TAKHZYRO dans la seringue et remplacer l'aiguille par celle d'injection pointue**
- 4. Sélectionner et préparer le site d'injection**
- 5. Injecter TAKHZYRO**

Étape 1 : Préparer le flacon de TAKHZYRO

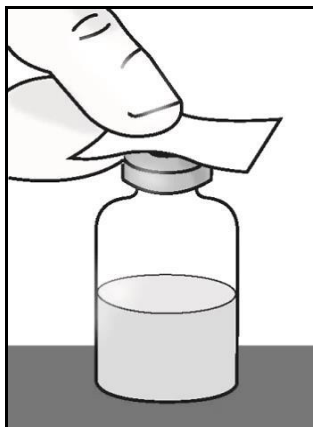
- a) Sortez le flacon du réfrigérateur 15 minutes avant utilisation afin qu'il atteigne la température ambiante (15 °C à 25 °C) avant de préparer l'injection.
- b) Nettoyez votre zone de travail et lavez-vous les mains avant de préparer votre dose. Ne touchez aucune surface ou votre corps, en particulier votre visage, après vous avoir lavé les mains avant l'injection.
- c) Rassemblez TAKHZYRO et vos fournitures puis placez-les sur une surface de travail bien éclairée.
- d) Sortez le flacon de son emballage. N'utilisez pas le flacon si le capuchon recouvrant le bouchon est manquant.
- e) **Retournez délicatement le flacon 3 à 5 fois pour s'assurer que la solution est bien mélangée. N'agitez pas le flacon car cela pourrait provoquer la formation de mousse.**
- f) Examinez la solution dans le flacon pour détecter la présence de particules ou un changement de coloration (normalement, elle est incolore à jaune pâle). Ne l'utilisez pas si vous voyez des particules ou un changement de couleur.



Important : ne pas agiter.

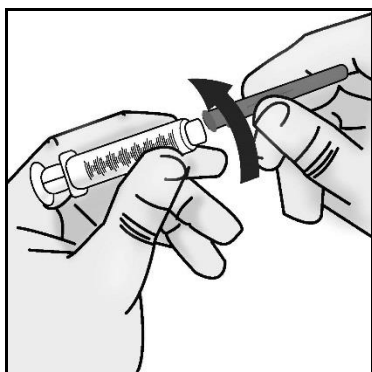


- g) Retirez le capuchon en plastique du flacon. Ne retirez pas le bouchon en caoutchouc du flacon.



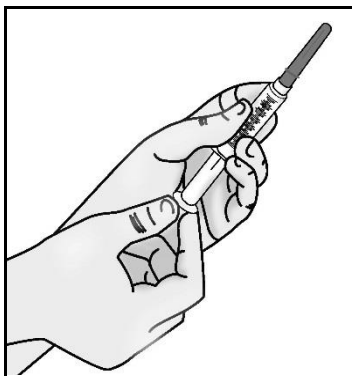
- h) Placez le flacon sur une surface plane.
Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec une compresse d'alcool puis laissez-le sécher.

Étape 2 : Fixer l'aiguille à pointe émoussée pour prélèvement dans le flacon à la seringue

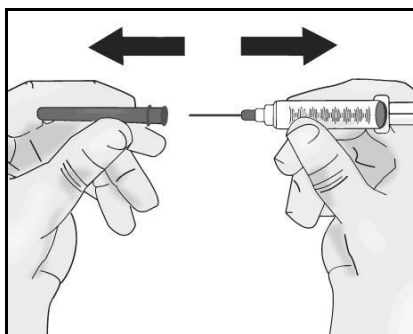


- a) Vissez l'aiguille à pointe émoussée de calibre 18 G pour prélèvement dans le flacon à la seringue de 3 ml.

Important : n'enlevez pas le capuchon d'aiguille lorsque l'aiguille est fixée à la seringue.

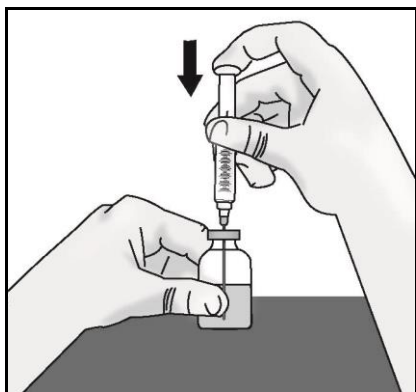


- b) Tirez le piston pour remplir la seringue avec la même quantité d'air que la quantité de solution dans le flacon.

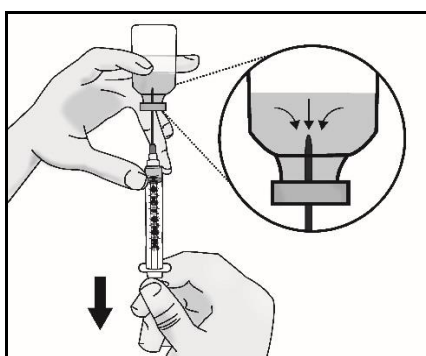


- c) Retirez le capuchon d'aiguille de la seringue sans toucher à l'aiguille. Ne tirez pas sur le piston.

Étape 3 : Transférer TAKHZYRO dans la seringue et remplacer l'aiguille par celle d'injection pointue

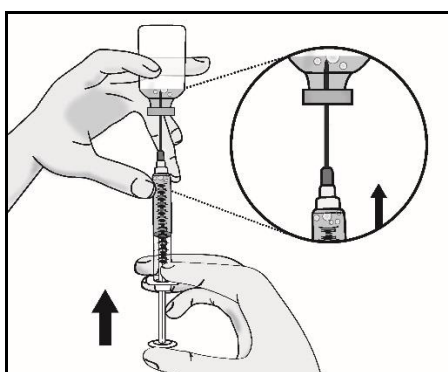


- a) Insérez l'aiguille dans le centre du bouchon en caoutchouc.
- b) Poussez le piston pour injecter de l'air dans le flacon et maintenez-le enfoncé.



- c) Retournez délicatement le flacon avec l'aiguille et la seringue fixées. Tirez le piston pour **prélever la dose complète** dans le flacon.

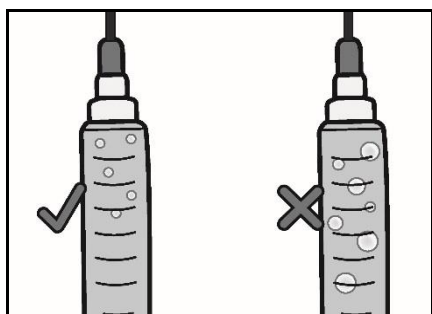
Important : veillez à maintenir l'extrémité de l'aiguille dans le liquide pour éviter de prélever de l'air lorsque vous tirez le piston.



- d) Retirez les grandes bulles d'air en tapotant délicatement sur la seringue avec les doigts jusqu'à ce que les bulles remontent en haut de la seringue.

Poussez doucement le piston pour que l'air retourne dans le flacon, jusqu'à ce que la solution atteigne le haut de la seringue.

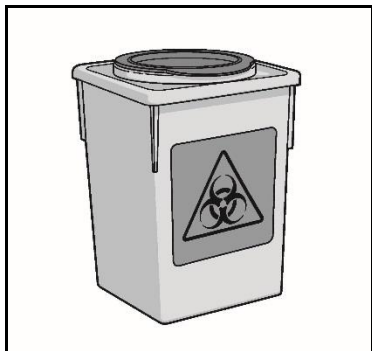
Répétez ces étapes jusqu'à ce que les grandes bulles d'air soient retirées.



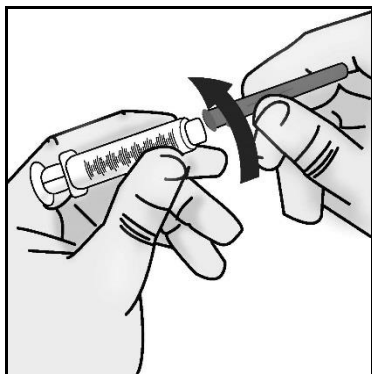


- e) Sans retirer l'aiguille du flacon, dévissez la seringue en maintenant le haut de l'aiguille et en tournant la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre.

Retournez la seringue en position verticale.



- f) Placez l'aiguille à pointe émoussée de calibre 18 G pour prélèvement dans le flacon et le flacon dans un collecteur pour objets tranchants.

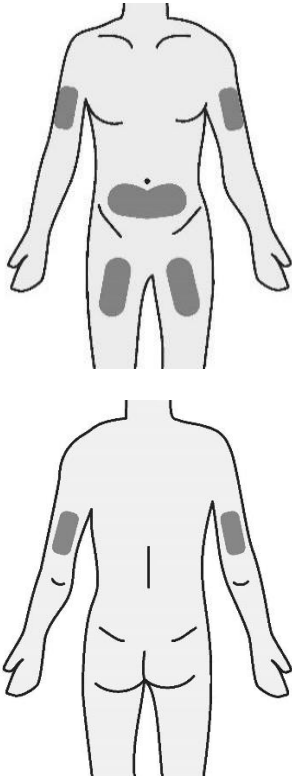


- g) Vissez l'aiguille d'injection pointue de calibre 27 G x 13 mm.

Important : n'enlevez pas le capuchon d'aiguille lorsque l'aiguille est fixée à la seringue.

N'utilisez pas l'aiguille à pointe émoussée pour prélèvement dans le flacon pour injecter TAKHZYRO, car cela peut provoquer des douleurs et saignements.

Étape 4 : Sélectionner et préparer le site d'injection

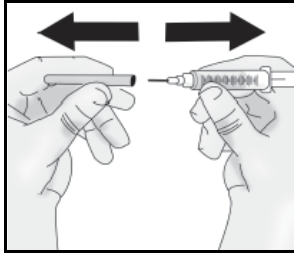


- a) Choisissez un site d'injection sur le ventre (abdomen), les cuisses ou la partie supérieure du bras. L'injection doit être réalisée par voie sous-cutanée.
- b) Nettoyez le site d'injection avec une compresse d'alcool et laissez la peau sécher complètement.

Important :

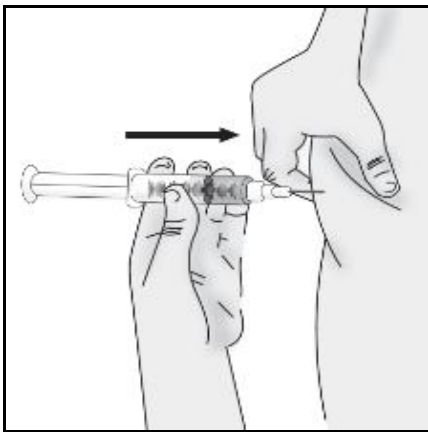
- Il est important de changer de site à chaque injection pour garder la peau saine.
- La zone que vous choisissez pour l'injection doit être à une distance d'au moins 5 cm de toute cicatrice ou du nombril. Ne choisissez pas une zone qui soit meurtrie, gonflée ou douloureuse.
- La partie supéro-externe du bras n'est pas recommandée si vous vous injectez vous-même.

Étape 5 : Injecter TAKHZYRO



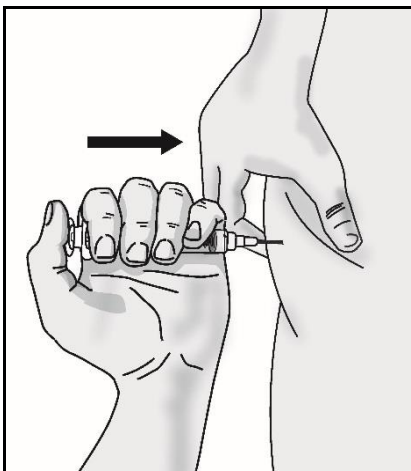
- c) Retirez le capuchon d'aiguille de la seringue sans toucher à l'aiguille. Ne tirez pas sur le piston. Ne touchez pas l'extrémité de l'aiguille ou ne la laissez pas toucher toute autre surface.

Important : injectez TAKHZYRO dans les 2 heures de la préparation de la seringue d'administration à température ambiante. Alternativement, vous pouvez placer la seringue d'administration dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et vous devez l'utiliser dans les 8 heures.

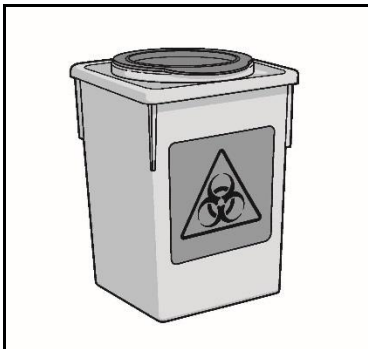


- d) Pincez délicatement environ 3 cm de peau au niveau du point d'injection nettoyé et insérez l'aiguille.

Important : Veillez à injecter dans un espace sous-cutané qui ne soit pas trop fin (couche de peau) ou trop profond (muscle).



- e) Poussez doucement le piston jusqu'à ce que tout le médicament ait été injecté. Relâchez le pli de peau et retirez délicatement l'aiguille. Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.



- f) Placez l'aiguille d'injection pointue de calibre 27 G x 13 mm et la seringue dans le collecteur à objets tranchants.

Notice : Information de l'utilisateur

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en seringue préremplie lanadelumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice? :

1. Qu'est-ce que TAKHZYRO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TAKHZYRO
3. Comment utiliser TAKHZYRO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver TAKHZYRO
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Indications d'utilisation

1. Qu'est-ce que TAKHZYRO et dans quels cas est-il utilisé

TAKHZYRO contient la substance active lanadelumab.

Dans quels cas TAKHZYRO est-il utilisé ?

TAKHZYRO est un médicament utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour prévenir les crises d'angio-œdème, chez les patients présentant un AOH.

Qu'est-ce que l'angio-œdème héréditaire (AOH) ?

L'AOH est une maladie héréditaire. Avec cette affection, votre sang ne contient pas une quantité suffisante d'une protéine appelée « inhibiteur C1 » ou cet inhibiteur C1 ne fonctionne pas correctement. Cela entraîne l'accumulation de la « kallikréine plasmatique », qui à son tour libère de grandes quantités de « bradykinine » dans la circulation sanguine. Une trop grande quantité de bradykinine entraîne des symptômes d'AOH tels qu'un gonflement et une douleur au niveau :

- des mains et des pieds,
- du visage, des paupières, des lèvres ou de la langue,
- du larynx, ce qui peut provoquer des difficultés pour respirer,
- des organes génitaux.

Action du TAKHZYRO

TAKHZYRO est un type de protéine qui bloque l'activité de la kallikréine plasmatique. Ce qui permet de réduire la quantité de bradykinine dans la circulation sanguine et de prévenir les symptômes de l'AOH.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser TAKHZYRO

N'utilisez jamais TAKHZYRO

Si vous êtes allergique au lanadelumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser TAKHZYRO.
- Si vous avez une réaction allergique sévère au TAKHZYRO avec des symptômes comme une éruption cutanée, une oppression thoracique, une respiration sifflante ou des battements rapides du cœur, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère **immédiatement**.

Tenir un journal

Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du médicament à chaque fois que vous prenez une dose de TAKHZYRO. Cela a pour but de garder un enregistrement des lots utilisés.

Tests biologiques

Si vous utilisez TAKHZYRO, informez-en votre médecin avant de vous soumettre à des tests biologiques destinés à mesurer la vitesse de coagulation de votre sang. Cela est nécessaire, car la présence de TAKHZYRO dans le sang peut interférer avec certains tests biologiques, conduisant à des résultats erronés.

Enfants et adolescents

L'utilisation de TAKHZYRO n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et TAKHZYRO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

TAKHZYRO n'est pas connu pour avoir un effet sur d'autres médicaments ou être affecté par d'autres médicaments.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre TAKHZYRO. Il existe des données limitées sur la sécurité d'emploi de TAKHZYRO pendant la grossesse et l'allaitement. À titre de mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de lanadelumab pendant la grossesse et l'allaitement. Votre médecin discutera avec vous des risques et des bénéfices liés à la prise de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

TAKHZYRO contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml de solution, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser TAKHZYRO

TAKHZYRO se présente en seringues préremplies à usage unique de solution prête à l'emploi. Votre traitement sera initié et géré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AOH).

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute ou si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament.

Quelle quantité de TAKHZYRO utiliser ?

La dose initiale recommandée est de 300 mg toutes les 2 semaines. Si vous n'avez pas eu de crises pendant une longue période, votre médecin peut modifier la fréquence des doses à 300 mg toutes les 4 semaines, particulièrement si vous avez un faible poids corporel.

Comment injecter TAKHZYRO ?

Si vous injectez vous-même TAKHZYRO ou si votre soignant vous l'injecte, vous ou votre soignant devez lire attentivement et suivre les instructions à la rubrique 7, « Indications d'utilisation ».

- L'injection de TAKHZYRO doit être faite sous la peau (« injection sous-cutanée »).
- L'injection peut être réalisée par vous-même ou un soignant.
- Un médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous montrera comment préparer et injecter correctement TAKHZYRO avant que vous ne le fassiez pour la première fois. Vous ou une autre personne ne devez pas réaliser l'injection avant d'avoir appris à injecter le médicament.
- Introduire l'aiguille dans le tissu adipeux du ventre (abdomen), des cuisses ou de la partie supérieure des bras.
- Injecter le médicament dans un site différent à chaque fois.
- Chaque seringue préremplie de TAKHZYRO ne doit être utilisée qu'une fois.

Si vous avez utilisé plus de TAKHZYRO que vous n'auriez dû

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez pris une trop grande quantité de TAKHZYRO.

Si vous oubliez d'utiliser TAKHZYRO

Si vous oubliez une dose de TAKHZYRO, injectez votre dose dès que possible, mais vous devez laisser un intervalle d'au moins 10 jours entre chaque dose. Si vous ne savez pas quand injecter TAKHZYRO après avoir oublié une dose, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous arrêtez d'utiliser TAKHZYRO

Il est important que vous continuiez à injecter TAKHZYRO selon les instructions de votre médecin, même si vous vous sentez mieux. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous avez une réaction allergique sévère au TAKHZYRO avec des symptômes comme une éruption cutanée, une oppression thoracique, une respiration sifflante ou des battements rapides du cœur, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère **immédiatement**.

Prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez l'un des symptômes suivants.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'une personne sur 10) :

- Réactions au site d'injection – les symptômes comprennent douleur, rougeur de la peau, ecchymose, gêne, gonflement, saignement, démangeaisons, induration de la peau, fourmillements, chaleur et éruption cutanée.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Réactions allergiques, notamment démangeaisons, gêne et fourmillements dans la langue
- Étourdissements, sensation d'évanouissement
- Plaque cutanée
- Douleur musculaire
- Analyses de sang montrant des changements hépatiques

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TAKHZYRO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

TAKHZYRO 300 mg solution injectable en seringue préremplie

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Les seringues préremplies peuvent être conservées à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une seule période de 14 jours à une date qui ne doit pas être postérieure à la date d'expiration.

Ne pas replacer TAKHZYRO au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes de détérioration comme la présence de particules dans la seringue préremplie ou une couleur altérée de la solution à injecter.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TAKHZYRO

- La substance active est le lanadelumab. Chaque seringue préremplie contient 300 mg de lanadelumab dans 2 ml de solution.
- Les autres composants sont : phosphate disodique dihydraté, acide citrique monohydraté, histidine, chlorure de sodium, polysorbate 80 et eau pour préparation injectable – voir rubrique 2 « TAKHZYRO contient du sodium »

Comment se présente TAKHZYRO et contenu de l'emballage extérieur

TAKHZYRO est une solution injectable claire, incolore à jaune pâle présentée dans une seringue préremplie.

TAKHZYRO est disponible en :

- boîte individuelle contenant une seringue préremplie de 2 ml,
- boîte individuelle contenant deux seringues préremplies de 2 ml,
- conditionnement multiple contenant 3 boîtes, chaque boîte contenant deux seringues préremplies de 2 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Blocks 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlande
Tél : +80066838470
E-mail : medinfoEMEA@shire.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 07/2020.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

7. Indications d'utilisation

Assurez-vous de lire, de comprendre et de suivre les indications d'utilisation avant d'injecter TAKHZYRO. Contactez votre prestataire de soins de santé si vous avez des questions.

Utilisation prévue

La seringue préremplie de TAKHZYRO est un dispositif d'injection à dose fixe (300 mg/2 ml), prêt à l'emploi, jetable, doté d'une aiguille, destiné à l'administration sous-cutanée du médicament par les prestataires de soins, les aidants ou par auto-administration.

Conservation de TAKHZYRO

- Conserver TAKHZYRO au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. **Ne pas** congeler.
- La seringue préremplie retirée du réfrigérateur doit être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C et être utilisée dans les 14 jours qui suivent. Ne pas remplacer TAKHZYRO au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.
- Conserver TAKHZYRO dans la boîte d'origine pour conserver la seringue préremplie à l'abri de la lumière.
- **Ne pas** secouer TAKHZYRO.
- **Conserver TAKHZYRO et tous les médicaments hors de portée des enfants.**

Éléments de votre seringue préremplie de TAKHZYRO avant utilisation (figure A).

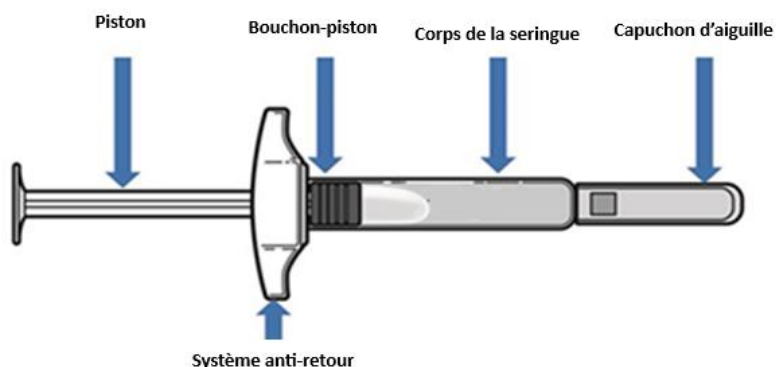


Figure A

ÉTAPE 1 : Préparer votre injection

- a. Rassemblez un tampon imbibé d'alcool, une boule de coton/compresse de gaze, un pansement adhésif et un collecteur pour l'élimination d'objets pointus ou tranchants (**figure B**) et placez-les sur une surface propre et plane dans un endroit bien éclairé. Ces fournitures ne sont pas incluses dans l'emballage de TAKHZYRO.

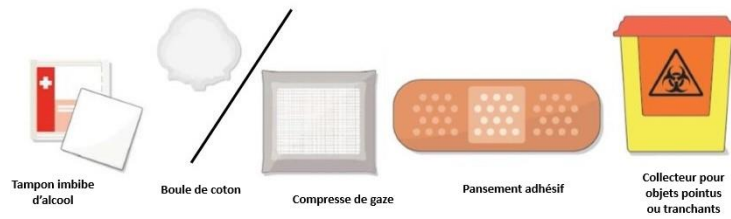


Figure B

- b. Sortez TAKHZYRO du réfrigérateur, ouvrez la boîte en carton et retirez la seringue préremplie de TAKHZYRO du plateau.
- N'utilisez **pas** la seringue préremplie de TAKHZYRO si le sceau d'inviolabilité est ouvert ou brisé.
 - **Avant de préparer votre injection, laissez la seringue préremplie revenir à température ambiante pendant au moins 15 à 30 minutes.**
 - Votre médicament est sensible aux températures chaudes. N'utilisez **pas** de sources de chaleur externes telles que l'eau chaude pour réchauffer votre seringue préremplie de TAKHZYRO.
 - Ne retirez **pas** le capuchon de l'aiguille tant que vous n'êtes pas prêt(e) à effectuer l'injection.
- c. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon. Séchez-vous complètement les mains (**figure C**).



Figure C

- d. Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette (**figure D**).
- N'utilisez **pas** la seringue préremplie de TAKHZYRO si la date de péremption est dépassée.

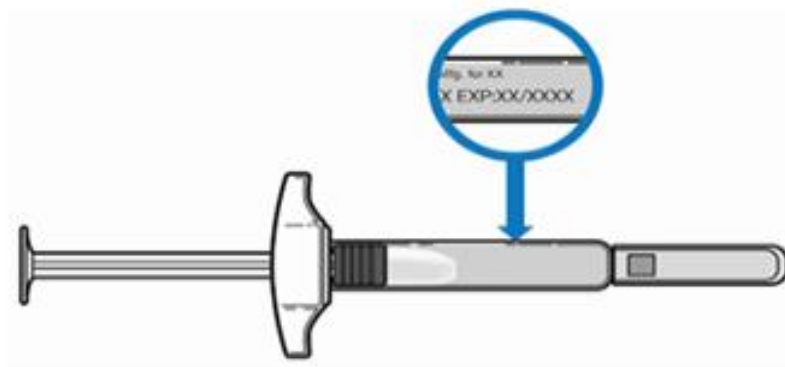


Figure D

- e. **Inspectez visuellement** la seringue préremplie de TAKHZYRO afin de détecter tout dommage et assurez-vous que le médicament est incolore à jaune pâle.
- N'utilisez **pas** le produit si la seringue est endommagée —seringue fêlée, par exemple.
 - N'effectuez **pas** l'administration du médicament si celui-ci est décoloré, trouble ou s'il contient des flocons ou des particules et contactez votre prestataire de soins de santé.
 - Vous pourriez voir des bulles d'air dans la seringue préremplie de TAKHZYRO. Ceci est normal et n'affectera pas votre dose.

ÉTAPE 2 : Choisir et préparer votre site d'injection

- a. La seringue préremplie de TAKHZYRO doit être injectée dans le ventre (abdomen), la cuisse ou l'arrière du bras (la partie extérieure du bras n'est pas recommandée si vous effectuez l'injection vous-même) (**figure E**).
- Il est important d'alterner les sites d'injection pour conserver une peau saine. Chaque nouvelle injection doit être effectuée à au moins 3 cm du dernier site utilisé.
 - N'effectuez **pas** l'injection dans une zone du corps où la peau est irritée, rouge, meurtrie ou infectée.
 - La zone que vous choisissez pour effectuer l'injection doit être éloignée d'au moins 5 cm de toute cicatrice ou de votre nombril.

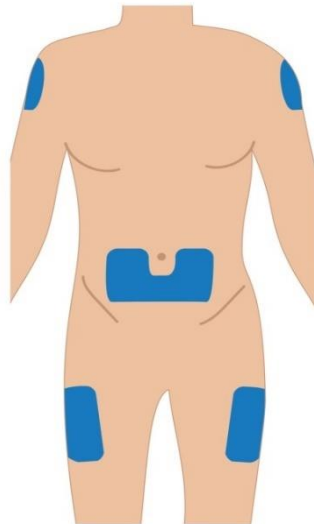


Figure E

- b. Nettoyez le site d'injection à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez-le sécher.
- **Ne ventilez pas** et **ne soufflez pas** sur le site propre.
 - **Ne touchez plus** cette zone avant d'effectuer votre injection.
- c. Retirez le capuchon d'aiguille de la seringue préremplie de TAKHZYRO. Retirez doucement le capuchon d'aiguille d'une main et tenez fermement la partie centrale de la seringue préremplie de TAKHZYRO de l'autre main. Jetez le capuchon de l'aiguille (**figure F**).
- **Ne remettez pas** le capuchon sur votre seringue préremplie de TAKHZYRO.
 - N'utilisez **pas** la seringue préremplie de TAKHZYRO si elle est tombée sans le capuchon d'aiguille ou si l'aiguille semble endommagée ou pliée.
 - **Ne touchez pas** l'aiguille et **ne laissez pas** l'aiguille toucher quoi que ce soit.

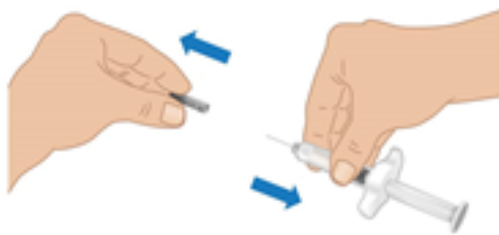


Figure F

ÉTAPE 3 : Injecter TAKHZYRO

- a. Tenez la seringue préremplie de TAKHZYRO d'une main comme un crayon. Évitez de toucher l'aiguille ou d'appuyer sur le piston (**figure G**).



Figure G

- b. À l'aide de votre autre main, pincez doucement un pli de peau d'environ 3 cm au niveau du site d'injection nettoyé.
- c. D'un seul geste rapide, introduisez entièrement l'aiguille dans la peau. Veillez à maintenir l'aiguille en place (**figure H**).

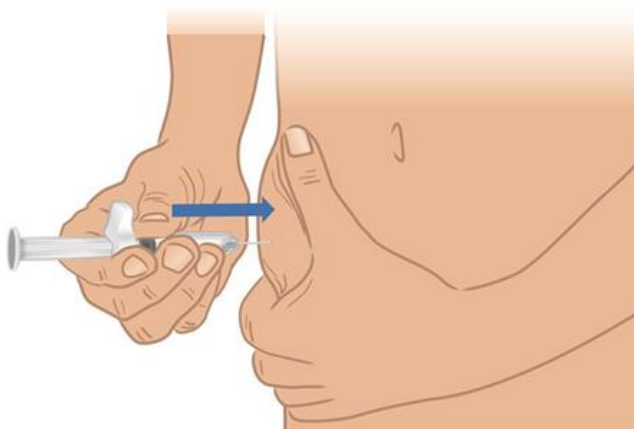


Figure H

- d. **Appuyez lentement sur** le piston jusqu'à ce que tout le liquide soit injecté et que la seringue soit vide, puis lâchez doucement votre peau.
- e. Retirez lentement l'aiguille tout en maintenant la seringue sous le même angle (**figure I**).

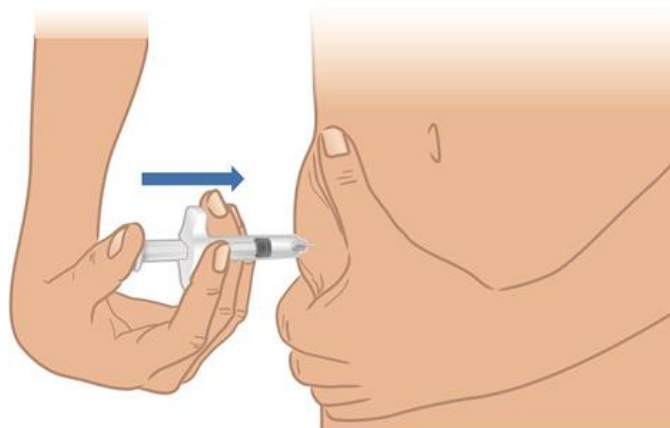


Figure I

- f. Pressez une boule de coton ou une compresse de gaze sur le site d'injection si nécessaire et maintenez la pression pendant 10 secondes.
 - **Ne frottez pas** le site d'injection. Un petit saignement pourrait se produire. C'est normal.
 - Couvrez le site d'injection à l'aide d'un pansement adhésif si nécessaire.
- g. Jetez votre seringue préremplie de TAKHZYRO usagée.
 - **Ne touchez pas** l'aiguille.
 - Pour éviter toute blessure par piqûre d'aiguille, **ne remettez pas** le capuchon sur l'aiguille.
 - Mettez vos seringues préremplies de TAKHZYRO usagées dans un collecteur pour objets pointus ou tranchants immédiatement après usage.
 - **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de TAKHZYRO ni aucun matériel d'injection utilisé.

Important : conservez toujours le collecteur pour objets pointus ou tranchants hors de portée des enfants.