

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТАКЗАЙРО®**



Регистрационный номер: ЛП-006876

Торговое наименование: Такзайро®

Международное непатентованное или группировочное наименование: ланаделумаб

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

В 1 мл раствора содержится:

действующее вещество: ланаделумаб – 150 мг,

вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата дигидрат – 5,3 мг,

лимонной кислоты моногидрат – 4,1 мг, L-гистидин – 7,8 мг, натрия хлорид – 5,3 мг,

полисорбат 80 – 0,1 мг, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный либо опалесцирующий раствор, от бесцветного до желтоватого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Наследственного ангионевротического отека (НАО) средство лечения.

Код АТХ: B06AC05

Фармакологические свойства

Характеристика препарата

Ланаделумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (иммуноглобулин G1 (IgG1)/ κ-легкая цепь), при производстве которого используется технология рекомбинантной ДНК в клетках яичников китайских хомячков (CHO).

Механизм действия

Ланаделумаб ингибирует протеолитическую активность активированного калликреина в плазме. Повышение активности калликреина в плазме вызывает приступ ангионевротического отека у пациентов с НАО посредством протеолиза кининогена с высокой молекулярной массой (High Molecular Weight Kininogen, HMWK) с последующим образованием расщепленного кининогена с высокой молекулярной массой (cleaved High Molecular Weight Kininogen, cHMWK) и высвобождением брадикинина. Ланаделумаб обеспечивает длительный контроль активности калликреина в плазме и, тем самым, ограничивает образование брадикинина у пациентов с НАО.

Фармакодинамика

Зависимая от концентрации препарата Такзайро® степень ингибирования калликреина в плазме, измеренная как снижение концентрации cHMWK, была продемонстрирована после подкожного введения препарата в дозе 150 мг 1 раз в 4 недели [1 раз/4 нед], 300 мг 1 раз в 4 недели [1 раз/4 нед] или 300 мг 1 раз в 2 недели [1 раз/2 нед] пациентам с НАО.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая взаимосвязь между ланаделумабом и cHMWK описывается с помощью непрямой фармакологической модели экспозиция-ответ. Наибольшее снижение скорости образования cHMWK – на 53,7 %, – было достигнуто при воздействии ланаделумаба в концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀), равной 5705 нг/мл.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность ланаделумаба подтверждена, главным образом, результатами исследования HELP, которое представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с участием 125 пациентов (115 взрослых и 10 подростков) с НАО I или II типа. Пациентов рандомизировали в одну из четырех параллельных групп лечения и стратифицировали с учетом исходной частоты приступов, в соотношении 3:2:2:2 (плацебо, ланаделумаб 150 мг 1 раз/4 нед, ланаделумаб 300 мг 1 раз/4 нед или ланаделумаб 300 мг 1 раз/2 нед в виде подкожной инъекции в течение 26 недель терапии).

Медиана (диапазон) возраста исследуемой популяции составила 42 (12-73) года. Женщины из общего числа составили 70 % (88 пациенток). Приступы ангионевротического отека гортани в анамнезе отмечены у 65 % (81/125) пациентов, при этом 56 % (70/125) пациентов ранее получали длительную профилактическую терапию (ДПТ). Во время вводного периода исследования средняя частота приступов составила 3,7 атак/месяц, а у 52 % (65/125) пациентов наблюдалось ≥ 3 атак/месяц. Во всех группах терапии препаратом Такзайро® отмечено

статистически значимое снижение средней частоты приступов НАО по сравнению с группой плацебо по всем первичным и вторичным конечным точкам в популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу препарата (ИТТ).

Среднее снижение частоты атак НАО было стабильно выше в группах терапии препаратом Такзайро® по сравнению с группой плацебо, независимо от указания в анамнезе на длительную профилактическую терапию, наличия ларингеальных атак или их частоты во время вводного периода.

Доля пациентов, у которых отсутствовали приступы в течение последних 16 недель исследования (со дня 70 до дня 182), составила 77 % в группе лечения препаратом в дозе 300 мг 1 раз/2 нед по сравнению с 3 % пациентов в группе плацебо. 100 % пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг 1 раз/2 нед или 1 раз/4 нед и 89 % пациентов, получавших препарат в дозе 150 мг 1 раз/4 нед, достигли, как минимум, 50 % снижения частоты приступов НАО по сравнению с вводным периодом.

Во всех группах терапии препаратом Такзайро® наблюдалось улучшение как общей оценки с помощью вопросника «Качество жизни у пациентов с ангионевротическим отеком (AE-QoL)», так и отдельных его категорий (работоспособность, утомляемость/настроение, страх/обида и питание) по сравнению с группой плацебо; наиболее выраженное улучшение было отмечено в категории «работоспособность». Более низкое количество баллов указывало на менее выраженное нарушение (или лучшее, зависящее от состояния здоровья, качество жизни). Снижение на 6 баллов считалось клинически значимым улучшением. Доля пациентов, которые достигли клинически значимого улучшения по данным AE-QoL, составила 65 % (отношение шансов по сравнению с плацебо, [95 % ДИ] = 3,2 [1,1; 9,2]), 63 % (2,9 [1,1; 8,1]), и 81 % (7,2 [2,2; 23,4]) в группах терапии препаратом Такзайро® в дозе 150 мг 1 раз/4 нед, 300 мг 1 раз/4 нед и 300 мг 1 раз/2 нед, соответственно, по сравнению с 37 % пациентов в группе плацебо.

Длительную безопасность, эффективность, фармакокинетику и влияние на качество жизни профилактической терапии препаратом Такзайро® для предотвращения приступов НАО оценивали в открытом неконтролируемом продленном исследовании HELP. Всего 212 взрослых пациентов и подростков (≥ 12 лет) с симптоматическим НАО I или II типа получили, как минимум, одну дозу ланаделумаба 300 мг 1 раз/2 нед в этом исследовании, включая 109 пациентов, включенных из двойного слепого исследования HELP. Данные пациенты, независимо от их группы рандомизации в исследовании HELP, получили однократную дозу ланаделумаба 300 мг при включении в исследование, а затем не получали дополнительного лечения до возникновения приступа НАО. После первого приступа НАО все участники

получали лечение ланаделумабом в дозе 300 мг 1 раз/2 нед в открытом режиме. В исследование также были включены 103 новых (ранее не рандомизированных в двойное слепое исследование) пациента, включая 19 пациентов из исследования 1b фазы, у которых историческая исходная частота приступов была ≥ 1 приступа в течение 12 недель. Новые пациенты при включении в исследование получали ланаделумаб в дозе 300 мг 1 раз/2 нед. Пациентам разрешалось начать самостоятельно вводить препарат после первых двух доз, которые были введены медицинскими работниками, и завершения обучения правильной технике подкожных инъекций.

Большинство пациентов (173/212; 81,6 %), получавших лечение в продленном исследовании HELP, завершили по меньшей мере 30 месяцев лечения (пациенты, включенные из двойного слепого исследования HELP, и новые, ранее не рандомизированные пациенты). Средняя продолжительность (SD) продленного исследования HELP составила 29,6 (8,20) месяцев. Большинство пациентов вводили ланаделумаб самостоятельно (60,6 % из 8018 инъекций).

В ходе продленного исследования HELP наблюдалось стойкое снижение частоты приступов НАО по сравнению с исходным уровнем, при этом ответ на лечение препаратом Такзайро® был сходным как в группе пациентов, перешедших из исследования HELP (92,4 %), так и в группе новых пациентов (82,0 %), общий показатель снижения составил 87,4 %. Хотя величина снижения частоты приступов НАО в исследовании HELP ограничивала возможность дальнейшего снижения в продленном исследовании HELP, средние показатели частоты приступов НАО у перешедших из исследования HELP пациентов еще больше снизились на момент окончательного анализа и варьировались от 0,08 до 0,26 приступов в месяц. Кроме того, средняя доля дней без приступов (SD) составила 97,7 % (6,0), а средняя (SD) продолжительность периода без приступов составила 415,0 (346,1) дней. Доля пациентов с максимальным периодом без приступов НАО 6 месяцев и более и 12 месяцев и более составила 81,8 % и 68,9 %, соответственно.

Фармакокинетика

Фармакокинетику однократного и многократного введения ланаделумаба изучали у пациентов с НАО. Фармакокинетика ланаделумаба показала линейный дозозависимый характер в диапазоне доз до 400 мг и воспроизводимую экспозицию после подкожного введения препарата в течение до 12 месяцев. Абсолютная биодоступность ланаделумаба после подкожного введения не была определена. В исследовании HELP у пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг 1 раз/2 нед, среднее (SD) значение площади под кривой «концентрация–

время» в равновесном состоянии ($AUC_{tau,ss}$), максимальная концентрация в равновесном состоянии ($C_{max,ss}$) и минимальная концентрация в равновесном состоянии ($C_{min,ss}$) составили 408 мкг•сут/мл (138), 34,4 мкг/мл (11,2) и 25,4 мкг/мл (9,18), соответственно. Предполагаемое время для достижения равновесной концентрации составило около 70 суток.

Всасывание

После подкожного введения ланаделумаба время до достижения максимальной концентрации составляет около 5 суток. Место подкожной инъекции (бедро, плечо или живот) и факт самостоятельного выполнения инъекции не влияли на абсорбцию ланаделумаба.

Распределение

Среднее значение (SD) объема распределения ланаделумаба у пациентов с НАО составляет 14,5 л (4,53). Ланаделумаб является терапевтическим моноклональным антителом и, как предполагается, не связывается с белками плазмы.

Выведение

Среднее (SD) значение общего клиренса ланаделумаба составляет 0,0297 л/час (0,0124), а терминальный период полувыведения равен 14 суткам.

Особые группы пациентов

Никаких специальных исследований параметров фармакокинетики ланаделумаба у особых групп пациентов, включая критерии пола, возраста, наличие беременности, почечной или печеночной недостаточности, не проводилось.

Результаты анализа популяционной фармакокинетики, скорректированной по массе тела, не выявили очевидного влияния пола или возраста (от 12 до 75 лет) на клиренс или объем распределения ланаделумаба.

Хотя масса тела была идентифицирована как важный фактор, определяющий вариабельность клиренса, режим дозирования 300 мг 1 раз/2 нед позволял получить достаточную экспозицию для целевого показателя (см. раздел «Фармакодинамика»).

Почечная и печеночная недостаточность

В связи с тем, что моноклональные антитела к IgG, в основном, элиминируются путем внутриклеточного катаболизма, влияние почечной или печеночной недостаточности на клиренс ланаделумаба маловероятно. В соответствии с этим, результаты анализа популяционной фармакокинетики не показали влияния почечной недостаточности на клиренс или объем распределения ланаделумаба (рассчитанная скорость клубочковой фильтрации:

от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² [легкая степень, N = 98] и от 30 до 59 мл/мин/1,73 м² [среднетяжелая степень, N = 9]).

Показания к применению

Препарат Такзайро® показан для профилактики рецидивирующих приступов наследственного ангионевротического отека у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ланаделумабу или любому из вспомогательных веществ
- Детский возраст до 12 лет (недостаточно клинических данных)
- Беременность и период грудного вскармливания

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении ланаделумаба у беременных женщин либо отсутствуют, либо крайне ограничены. Исследования, проведенные на животных, не выявили прямого или косвенного токсичного влияния препарата на репродуктивную функцию и развитие плода. В исследованиях пре- и постнатального развития у беременных яванских макаков, которым вводили ланаделумаб 1 раз в неделю в дозах 10 или 50 мг/кг (наибольшая из исследуемых доз), не выявлено влияния ланаделумаба на беременность и роды, эмбриофетальное развитие, выживаемость, рост и/или постнатальное развитие детенышей. В этих исследованиях экспозиция была примерно в 32 раза выше, чем после введения препарата пациентам в дозе 300 мг 1 раз/2 нед в пересчете на AUC. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения ланаделумаба во время беременности.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют данные о выделении ланаделумаба в грудное молоко. Известно, что иммуноглобулины человека выделяются в грудное молоко в первые дни после родов, но вскоре их концентрация снижается. Следовательно, в этот короткий период невозможно исключить риск для ребенка, получающего грудное вскармливание.

Фертильность

Оценка влияния ланаделумаба на фертильность человека не проводилась. Влияние ланаделумаба на фертильность оценивали на половозрелых яванских макаках. В ходе

13-недельного исследования было установлено, что ланаделумаб при подкожном введении в дозах 10-50 мг/кг (наибольшая из исследуемых доз) 1 раз в неделю не влиял на фертильность самцов или самок. В ходе исследования фертильности экспозиция у половозрелых яванских макак была примерно в 20 и 22 раза выше, чем после введения препарата в дозе 300 мг 1 раз/2 нед в пересчете на $C_{\max}$ и AUC, соответственно. Установлено, что ланаделумаб не оказывал влияния на фертильность самцов и самок яванских макак.

Способ применения и дозы

Применение препарата Такзайро® необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с НАО.

Препарат Такзайро® может вводить сам пациент или лицо, осуществляющее уход за ним, после обучения правильной технике подкожных инъекций медицинским работником (см. подразделы «Инструкция по применению препарата» для флакона и предварительно заполненного шприца).

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг ланаделумаба (препарата Такзайро®) 1 раз/2 нед. Пациентам, у которых на фоне терапии стабильно отсутствуют приступы, доза ланаделумаба может быть снижена до 300 мг 1 раз/4 нед, особенно пациентам с низкой массой тела.

Препарат Такзайро® не предназначен для лечения острых приступов НАО (см. раздел «Особые указания»).

Введение пропущенной дозы препарата

Следует *особо обратить внимание*, что, если введение очередной дозы препарата Такзайро® пропущено, ее следует ввести как можно скорее, однако, так, чтобы интервал между дозами был не менее 10 суток.

Особые группы пациентов

Пожилые

Ожидается, что возраст пациента не будет влиять на экспозицию ланаделумаба. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов старше 65 лет (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Не проводились исследования препарата у пациентов с печеночной недостаточностью. Предполагается, что печеночная недостаточность не влияет на экспозицию ланаделумаба. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью

Не проводились исследования препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени. Предполагается, что почечная недостаточность не влияет на экспозицию ланаделумаба или его профиль безопасности. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети

В связи с отсутствием данных, безопасность и эффективность препарата Такзайро® у детей младше 12 лет не установлены.

Способ применения препарата во флаконе

Только для подкожного введения.

Каждый флакон препарата Такзайро® предназначен только для однократного применения.

Препарат необходимо вводить только в рекомендованные области: живот, бедро и верхнюю наружную часть плеча (см. раздел «Фармакокинетика»). Рекомендуется чередовать области проведения инъекции.

Перед введением препарата необходимо проверить внешний вид каждого флакона. Раствор должен быть прозрачным или слегка желтоватым. Если раствор изменил окраску или содержит посторонние включения, его нельзя использовать.

Следует избегать энергичного перемешивания.

Этапы введения

В асептических условиях наберите необходимую дозу препарата Такзайро® из флакона в шприц с помощью иглы размера 18G. Поменяйте иглу на шприце на иглу размера 27G или другую иглу, подходящую для выполнения подкожной инъекции. Введите препарат Такзайро® подкожно в область живота, бедра или плеча.

Флакон с любым количеством оставшегося раствора следует утилизировать.

Неиспользованный лекарственный препарат или использованные при его применении расходные материалы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

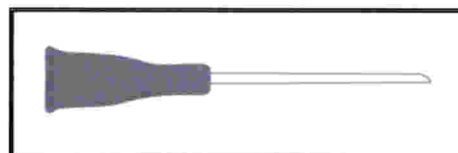
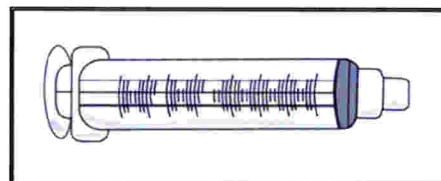
Все использованные иглы и шприцы рекомендуется сложить в контейнер для отходов острых предметов.

Инструкция по применению препарата

Удостоверьтесь, что Вы прочитали, поняли и будете следовать всем поэтапным инструкциям по введению препарата Такзайро®. Если у вас остались вопросы, обратитесь к своему врачу или медсестре.

Помимо стеклянного флакона, каждая упаковка препарата Такзайро® содержит:

- Один пустой одноразовый шприц на 3 мл.
- Одну тупоконечную иглу размера 18G (для наполнения шприца). Используется для переноса лекарственного раствора из флакона в одноразовый шприц.
- Одну иглу для подкожных инъекций размера 27G × ½ дюйма (0,4 × 13 мм) с острым концом. Используется для подкожного введения препарата.



Можно использовать только те шприцы, тупоконечные и остроконечные иглы (см. описание выше), которые вложены в эту упаковку, или те, которые рекомендовал врач.

Шприцы, тупоконечные и остроконечные иглы можно использовать только однократно.

После использования шприцы и иглы помещают в контейнер для отходов острых предметов.

Нельзя использовать поврежденные шприцы, а также тупоконечные и остроконечные иглы, которые выглядят поврежденными.

Вам также потребуются:

- Салфетки, смоченные спиртом.
- Контейнер для отходов острых предметов: использованных флаконов, игл и шприцев.

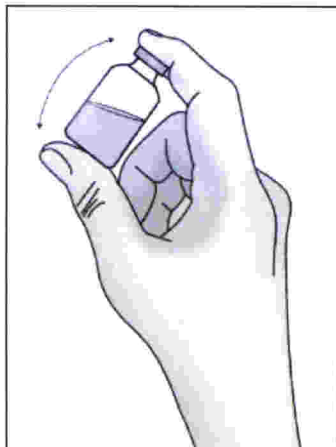
Вы можете получить расходные материалы у своего врача, фармацевта или медсестры.

Выполнение инъекции препарата Такзайро® можно разделить на 5 этапов:

1. Подготовка флакона с препаратом Такзайро®
2. Прикрепление тупоконечной иглы к одноразовому шприцу

3. Наполнение одноразового шприца препаратом Такзайро® и замена тупоконечной иглы на остроконечную для подкожного введения препарата
4. Выбор и подготовка области для введения инъекции
5. Введение препарата Такзайро®

Этап 1. Подготовка флакона с препаратом Такзайро®

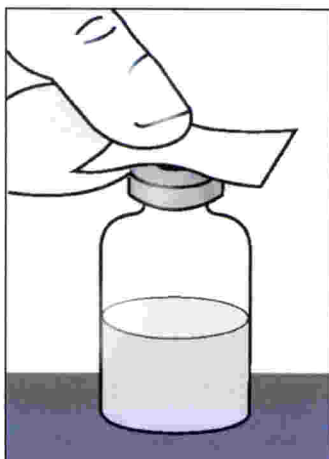


- ✓ Достаньте флакон с препаратом из холодильника и перед использованием выдержите его 15 минут при комнатной температуре (15-25 °C).
- ✓ Очистите Ваше рабочее место и вымойте руки перед подготовкой препарата к введению. После мытья рук и до проведения инъекции не дотрагивайтесь до любых поверхностей или частей Вашего тела.
- ✓ Возьмите препарат Такзайро® и расходные материалы и поместите их на хорошо освещенное рабочее место.
- ✓ Выньте флакон из упаковки. Не используйте флакон, если пластиковый колпачок, закрывающий пробку, отсутствует.
- ✓ Осторожно переверните флакон 3-5 раз для перемешивания раствора. Не трясите флакон, так как это может привести к образованию пены.
- ✓ Проверьте раствор во флаконе на наличие посторонних включений или изменение цвета (в нормальном состоянии раствор бесцветный или слегка желтоватый). Не используйте раствор, если обнаружили посторонние включения или изменение цвета раствора.



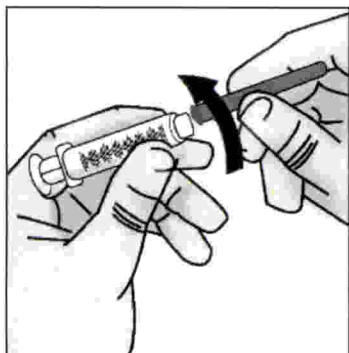
Важно:
Не трясите флакон.

- ✓ Удалите пластиковый колпачок с флакона. НО не удаляйте резиновую пробку.



- ✓ Поставьте флакон на ровную поверхность. Протрите резиновую пробку салфеткой, смоченной в спирте, и оставьте высохнуть.

Этап 2. Прикрепление тупоконечной иглы к одноразовому шприцу



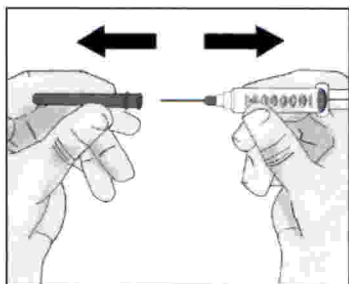
- ✓ Наверните на 3 мл шприц тупоконечную иглу размера 18G для прокалывания пробки флакона.

Важно:

Не удаляйте колпачок с иглы во время прикрепления иглы к шприцу.

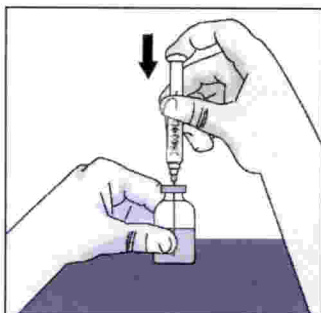


- ✓ Оттяните назад поршень шприца для заполнения его воздухом в количестве, равном количеству раствора во флаконе.

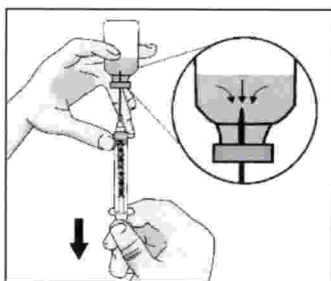


- ✓ Снимите колпачок с иглы, прикрепленной к шприцу, не касаясь иглы. Не тяните за поршень.

Этап 3. Наполнение одноразового шприца препаратом Такзайро® и замена тупоконечной иглы на иглу для подкожных инъекций



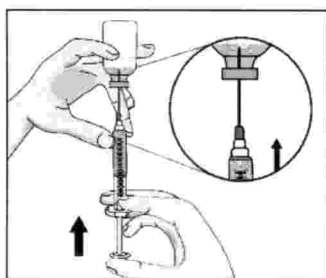
- ✓ Прокोलите тупоконечной иглой резиновую пробку флакона в центре.
- ✓ Надавите на поршень вниз, чтобы ввести воздух во флакон, и удерживайте поршень в таком положении.



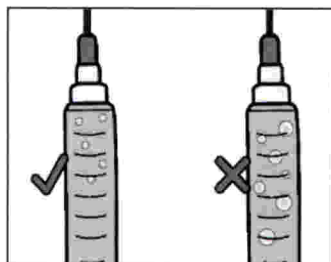
- ✓ Медленно переверните флакон вверх дном с прикрепленными иглой и шприцем. Оттяните поршень назад, чтобы **набрать в шприц полную дозу препарата** из флакона.

Важно:

Обязательно держите кончик иглы в жидкости, чтобы избежать попадания воздуха в шприц при вытягивании поршня



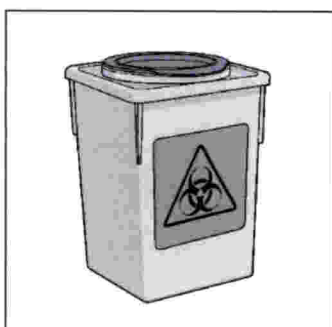
- ✓ Удалите большие пузырьки воздуха, аккуратно постукивая пальцами по шприцу до тех пор, пока пузырьки не поднимутся к верхней части шприца. Медленно надавите на поршень, чтобы воздух вышел обратно во флакон до тех пор, пока раствор не достигнет верхней части шприца.



Повторяйте эти этапы до тех пор, пока не удалите большие пузырьки воздуха.



- ✓ Не вынимая иглу из флакона, открутите шприц, удерживая верх иглы и поворачивая шприц против часовой стрелки.
Верните шприц в вертикальное положение.



- ✓ Выкиньте использованную тупоконечную иглу размера 18G и сам флакон в контейнер для отходов острых предметов.



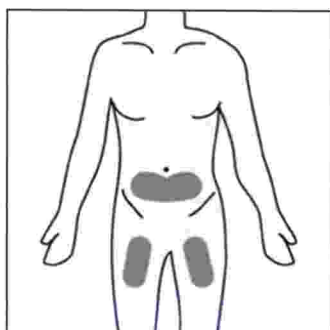
- ✓ Прикрутите остроконечную иглу размера 27G × ½ дюйма (0,4 × 13 мм) для проведения подкожной инъекции

Важно:

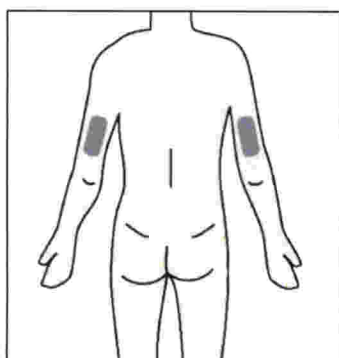
Не удаляйте колпачок с иглы во время прикрепления иглы к шприцу.

Не используйте иглу с тупым концом размера 18G для введения препарата Такзайро[®], так как это может вызвать болевые ощущения и кровотечение в месте инъекции.

Этап 4. Выбор и подготовка области для инъекции



- ✓ Выберите место для инъекций на животе, бедре или плече.
Инъекцию необходимо выполнять подкожно.
- ✓ Протрите место инъекции спиртовой салфеткой и подождите, пока кожа в этом месте полностью высохнет.

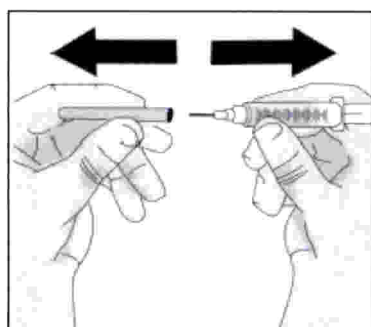


Важно:

- Для поддержания здоровья кожи важно чередовать места инъекций.
- Область, которая выбрана для инъекции, должна находиться на расстоянии не менее 5 см от шрамов или пупка.
Не выбирайте участки кожи с кровоподтёком, припухлостью или болезненными ощущениями.
- Если Вы выполняете инъекцию самостоятельно, не рекомендуется выбирать для введения препарата наружную часть плеча.

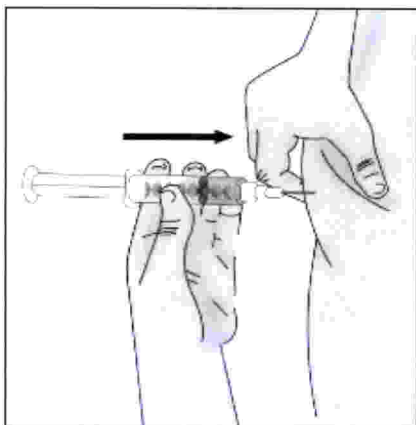
Этап 5. Введение препарата Такзайро®

- ✓ Снимите колпачок с иглы, прикрученной к шприцу, не касаясь иглы.
Не тяните за поршень.
Не прикасайтесь к кончику иглы и не касайтесь им любой другой поверхности.



Важно:

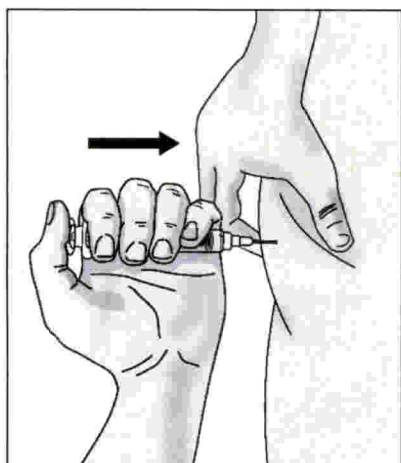
Инъекцию препарата Такзайро® следует сделать в течение 2 часов с момента заполнения шприца препаратом, если готовый шприц находится при комнатной температуре.
Разрешается поместить шприц с препаратом в холодильник при температуре 2-8°C и использовать его для проведения инъекции в течение 8 часов.



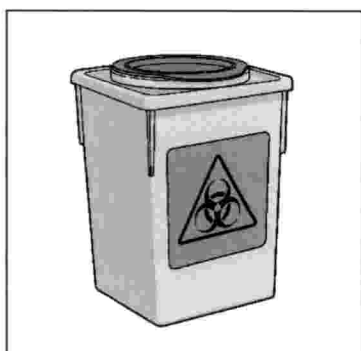
- ✓ Осторожно сожмите примерно 3 см кожи в протертом спиртовой салфеткой месте и введите иглу.

Важно:

Обязательно вводите иглу в подкожную область, которая располагается не слишком близко к поверхности кожи (слой кожи) и не слишком глубоко (мышцы)



- ✓ Медленно давите на поршень, пока не введете весь препарат. Отпустите кожу и осторожно выньте иглу. Не закрывайте иглу колпачком.



- ✓ Поместите использованные иглу для подкожных инъекций 27G × ½ дюйма (0,4 × 13 мм) и шприц в контейнер для отходов острых предметов.

Химическая и физическая стабильность препарата после вскрытия упаковки была продемонстрирована в течение 2 часов при температуре не выше 25 °C и в течение 8 часов при

температуре от 2 до 8 °C. С точки зрения микробиологической безопасности, если условия подготовки к проведению инъекции не исключают риск микробного загрязнения, препарат должен быть использован немедленно. Препарат Такзайро® может быть введен пациенту в течение 2 часов после заполнения дозирующего шприца при его хранении при комнатной температуре. Альтернативно, дозирующий шприц может быть помещен в холодильник при температуре от 2 до 8 °C и должен быть использован в течение 8 часов. Ответственность за продолжительность и условия хранения раствора препарата в шприце несет либо медицинский работник, либо пациент (при самостоятельном применении).

Способ применения препарата в предварительно заполненном шприце

Только для подкожного введения.

Каждый предварительно заполненный шприц с препаратом Такзайро® предназначен только для однократного использования. Препарат готов к использованию.

Препарат необходимо вводить только в рекомендованные области: живот, бедро и верхнюю наружную часть плеча (см. раздел «Фармакокинетика»). Рекомендуется чередовать области проведения инъекции.

Перед использованием необходимо визуально оценить внешний вид каждого предварительно заполненного шприца. Раствор должен быть прозрачным или слегка желтоватым. Не следует использовать раствор, который поменял цвет или содержит частицы.

Следует избегать встряхивания.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

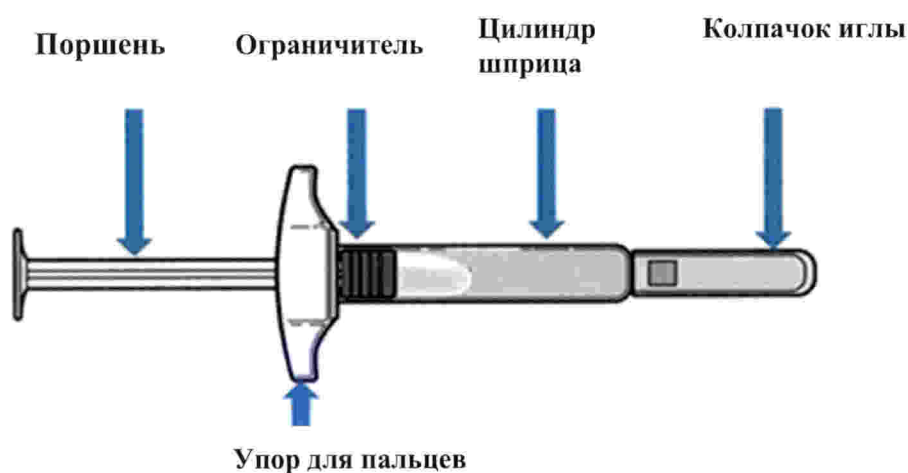
Все иглы и шприцы следует утилизировать в контейнере для острых предметов.

Инструкция по применению препарата

Удостоверьтесь, что Вы прочитали, поняли и будете следовать всем поэтапным инструкциям по введению препарата Такзайро®. Если у вас остались вопросы, обратитесь к своему врачу или медсестре.

Предварительно заполненный шприц Такзайро® – лекарственный препарат для одноразового применения с фиксированной дозой (300 мг/2 мл), предназначен для подкожного введения медицинскими работниками, лицами, осуществляющими уход, или самостоятельного введения.

Устройство предварительно заполненного шприца Такзайро®



ШАГ 1: Подготовка к введению

- а. Приготовьте спиртовые салфетки, ватный шарик/марлевую салфетку, лейкопластырь и контейнер для утилизации острых предметов (рис. А) и разместите их на чистой ровной поверхности в хорошо освещенном месте. Данные расходные материалы не входят в упаковку лекарственного препарата Такзайро®.

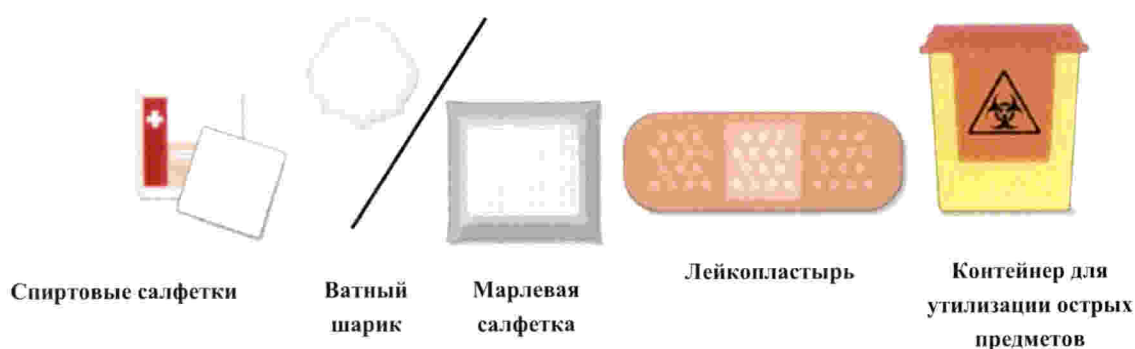


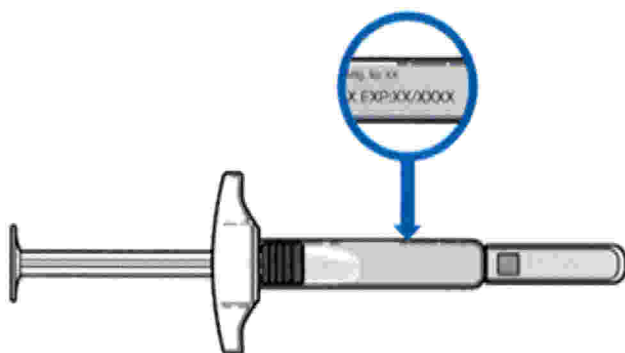
Рисунок А

- б. Достаньте препарат Такзайро® из холодильника, откройте картонную пачку и извлеките предварительно заполненный шприц из пластикового фиксатора (лотка).
- **Не используйте** предварительно заполненный шприц Такзайро®, если пломба для контроля вскрытия открыта или разрушена.
 - **Перед инъекцией дайте** предварительно заполненному шприцу **нагреться до комнатной температуры в течение как минимум 15–30 минут.**

- Лекарственный препарат чувствителен к высоким температурам. **Запрещено** применять внешние источники тепла, такие как горячая вода, для нагрева предварительно заполненного шприца Такзайро®.
- **Не снимайте** защитный колпачок иглы до полной готовности к введению.



с. Вымойте руки водой с мылом, тщательно вытрите.



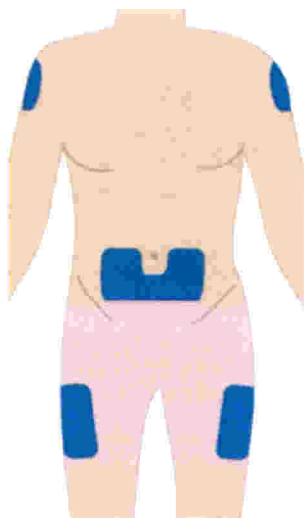
d. Проверьте срок годности на этикетке

- **Не используйте** препарат Такзайро® после истечения срока годности.

e. Осмотрите предварительно заполненный шприц Такзайро® на предмет повреждений и убедитесь, что лекарственный препарат представляет собой бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор.

- **Не используйте** препарат, если шприц поврежден - например, треснувший шприц.
- Если раствор поменял цвет, помутнел или содержит хлопья или частицы, **не применяйте лекарственный препарат**, сообщите об этом своему специалисту области здравоохранения.
- В предварительно заполненном шприце Такзайро® могут присутствовать пузырьки воздуха. Это нормально и не повлияет на дозу.

ШАГ 2: Выбор и подготовка места для инъекции

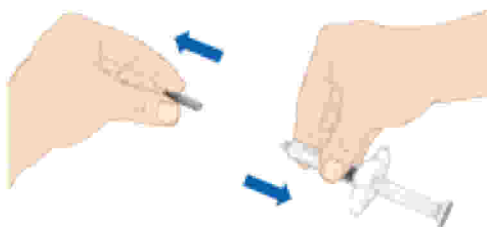


а. Выберите область для введения препарата Такзайро®: живот, бёдра или плечо (внешняя часть плеча не рекомендуется, если инъекция делается самостоятельно).

- Важно менять места инъекций, чтобы кожа оставалась здоровой. Каждую новую инъекцию следует делать на расстоянии не менее 3 см от последнего места инъекции.
- Не вводите инъекцию в участки тела, где кожа раздражена, покраснела, покрыта синяками или инфицирована.
- Область для инъекции должна находиться на расстоянии не менее 5 см от шрамов или пупка.

б. Протрите место инъекции спиртовой салфеткой и подождите, пока кожа в этом месте полностью высохнет.

- **Не обмахивайте** чистое место веером и не дуйте на него.
- **Не прикасайтесь** к этой области снова, прежде чем сделать инъекцию.



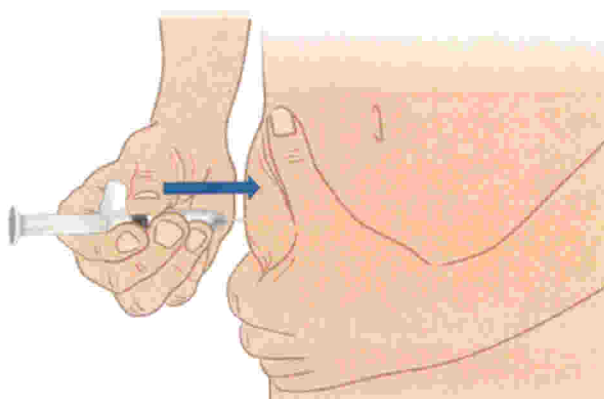
с. Снимите защитный колпачок иглы с предварительно заполненного шприца Такзайро®. Осторожно потяните защитный колпачок иглы одной рукой и крепко удерживайте середину предварительно заполненного шприца Такзайро® другой рукой. Утилизируйте защитный колпачок иглы.

- **Не надевайте** защитный колпачок обратно на иглу предварительно заполненного шприца.
- **Не применяйте** предварительно заполненный шприц Такзайро®, если он упал без защитного колпачка иглы или если игла повреждена или погнулась.
- **Не прикасайтесь** к игле и не давайте игле касаться чего-либо.

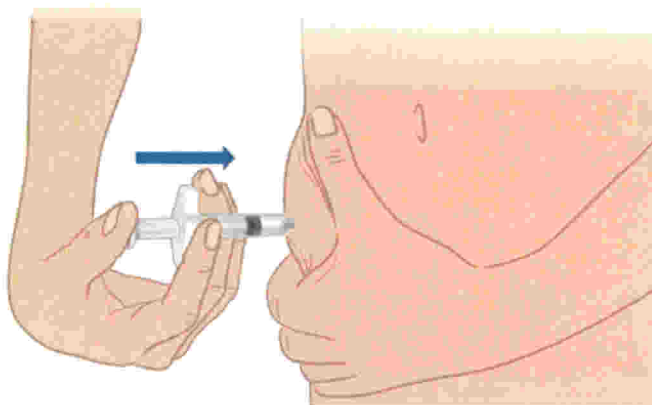
ШАГ 3: Введение препарата Такзайро®



- а. Возьмите предварительно заполненный шприц Такзайро® одной рукой, как карандаш. Не прикасайтесь к игле и не нажимайте на поршень.



- б. Другой рукой осторожно соберите в складку примерно 3 см кожи в очищенном месте инъекции.
- с. Одним быстрым и коротким движением введите иглу в кожу. Обязательно держите иглу на месте.



- д. **Медленно** надавливайте на поршень, пока не будет введена вся жидкость, и шприц не опустеет, затем осторожно отпустите кожу.
- е. Медленно извлеките иглу, удерживая шприц под тем же углом.

ф. При необходимости прижимайте ватный шарик или марлевую салфетку к месту инъекции и удерживайте 10 секунд.

- **Не растирайте** место инъекции. Может наблюдаться небольшое кровотечение. Это нормально.

- При необходимости закройте место инъекции лейкопластырем.
- g. Утилизируйте использованный предварительно заполненный шприц Такзайро®.
- **Не касайтесь** иглы.
 - Чтобы избежать травм от укола иглой - **не следует** повторно надевать защитный колпачок на иглу.
 - Утилизируйте использованные предварительно заполненные шприцы Такзайро® в контейнер для утилизации острых предметов сразу после использования.
 - **Запрещено** применять повторно предварительно заполненный шприц Такзайро® и любые принадлежности для инъекции.

Важно: всегда хранить контейнер для утилизации острых предметов в недоступном для детей месте.

Побочное действие

Краткая характеристика профиля безопасности

Наиболее частыми (52,4 %) нежелательными реакциями (НР), ассоциируемыми с введением препарата Такзайро®, были реакции в месте введения, в том числе, боль, эритема и кровоподтек в месте введения. Из этих локальных НР 97 % были слабой степени тяжести, а 90 % разрешились в течение 1 суток (средняя продолжительность локальной НР составила 6 минут).

Реакции гиперчувствительности (зуд легкой и средней степени тяжести, дискомфорт и ощущение покалывания языка) отмечались у 1,2 % пациентов (см. раздел «Особые указания»). В Таблице 1 представлены НР, зарегистрированные в клиническом исследовании HELP, в которое было включено 84 пациента с НАО, получивших, по крайней мере, одну дозу препарата Такзайро®.

Частоту НР оценивали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$, но $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$).

Таблица 1: Нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне применения ланаделумаба

Класс системы органов	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности*	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Макуло-папулезная сыпь	Часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Миалгия	Часто
Общие расстройства и реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции**	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности аланинаминотрансферазы	Часто
	Повышение активности аспаратаминотрансферазы	Часто

*Реакции гиперчувствительности включают: зуд, дискомфорт и ощущение покалывания языка.

**Реакции в месте инъекции включают: боль, эритему, кровоподтек, дискомфорт, гематому, кровотечение, зуд, припухлость, уплотнение, парестезию, реакцию, ощущение тепла, отек и сыпь.

Данные о безопасности, полученные из продленного исследования HELP, согласуются с данными о безопасности исследования HELP (описанными в Таблице 1).

Дети

Безопасность применения препарата Такзайро® оценивали в подгруппе из 23 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет. Результаты анализа в подгруппе соответствовали результатам анализа данных всех пациентов.

Иммуногенность

Терапия ланаделумабом ассоциировалась с выработкой антител к препарату у 11,9 % (10/84) пациентов. У всех пациентов титры антител были низкими. У 20 % (2/10) пациентов присутствие антител в крови было кратковременным. Нейтрализующие антитела к ланаделумабу были обнаружены у 2,4 % (2/84) пациентов, получавших лечение препаратом Такзайро®.

Выработка антител к ланаделумабу, в том числе, нейтрализующих антител, не оказывала неблагоприятного влияния на профили фармакокинетики и фармакодинамики препарата или на его клинический ответ.

Передозировка

Случаев передозировки не зарегистрировано. Доступная информация для идентификации признаков и симптомов передозировки отсутствует. В случае появления симптомов рекомендуется проводить симптоматическую терапию. Доступный антидот отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не проводилось исследований лекарственного взаимодействия. Учитывая характеристики ланаделумаба, фармакокинетических взаимодействий с одновременно применяемыми лекарственными препаратами не предполагается.

Как и предполагалось, сопутствующее применение ингибитора С1 эстеразы в качестве неотложной терапии оказывает аддитивное действие на индуцированный ланаделумабом сНМWK-ответ, исходя из механизма действия ланаделумаба и ингибитора С1 эстеразы (см. раздел «Фармакодинамика»).

Особые указания

Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости применения биологических лекарственных средств необходимо точно регистрировать название и номер серии применяемого лекарственного препарата.

Реакции гиперчувствительности

Были отмечены реакции гиперчувствительности. В случае развития тяжелой реакции гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить введение препарата Такзайро® и начать соответствующую терапию.

Общие указания

Препарат Такзайро® не предназначен для лечения острых приступов НАО. В случае развития острого приступа НАО необходимо начать индивидуально подобранную неотложную терапию другими зарегистрированными препаратами.

Клинические данные о применении ланаделумаба у пациентов с НАО и нормальной активностью С1-ингибитора отсутствуют.

Влияние на показатели свертывающей системы крови

Ланаделумаб может повышать значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в результате взаимодействия ланаделумаба с методом определения АЧТВ. Реагенты, применяемые для определения АЧТВ, инициируют внутренний путь коагуляции посредством активации плазменного калликреина в контактной системе. Ингибирование плазменного калликреина ланаделумабом может увеличить АЧТВ, определяемое с помощью

этого метода. Ни одно из повышений АЧТВ у пациентов, получавших препарат Такзайро[®], не ассоциировалось с патологическим кровотечением. Не наблюдалось различий в значениях международного нормализованного отношения (МНО) между группами терапии.

Содержание натрия

Лекарственный препарат Такзайро[®] содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на один флакон/предварительно заполненный шприц, то есть фактически является препаратом, не содержащим натрия.

Допустимые условия хранения препарата при комнатной температуре

В пределах срока годности флаконы/предварительно заполненные шприцы с препаратом могут храниться пациентом при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней, после чего препарат использованию не подлежит и должен быть утилизирован.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Такзайро[®] не обладает каким-либо значимым влиянием на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл

Флаконы:

2,0 мл препарата помещают во флакон из прозрачного бесцветного стекла (тип I, Евр. Фарм.) вместимостью 5 мл, укупоренный хлорбутилкаучуковой пробкой с алюминиевой обкаткой и отрывной полипропиленовой крышечкой типа «flip-off».

По одному флакону на пластиковом фиксаторе для флакона вместе с одноразовым шприцем, тупоконечной иглой 18G для наполнения шприца, иглой для подкожных инъекций 27G × ½ дюйма и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Для контроля первого вскрытия пачки предусмотрено наличие специального стикера.

Предварительно заполненные шприцы:

2,0 мл препарата помещают в предварительно заполненный шприц объемом 2,25 мл (цилиндр шприца из прозрачного боросиликатного стекла типа I с заостренной тонкостенной иглой 27G ½ дюйма и ограничителем хода поршня из бромбутилкаучука с покрытием Flurotec и B2-40).

По 1 предварительно заполненному шприцу на пластиковом фиксаторе вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Для контроля первого вскрытия пачки предусмотрено наличие специального стикера.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в картонной пачке для защиты от воздействия света.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Такеда Фармасьютикалс Интернешнл АГ Айерленд Бренч, Ирландия

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 3, Miesian Plaza 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 Y754, Ireland

Производитель готовой лекарственной формы и первичный упаковщик:Флаконы:

Каталент Индиана, ЛЛС, США

Catalent Indiana, LLC

1300 S. Patterson Drive Bloomington, Indiana (IN) 47403, USA

Предварительно заполненные шприцы:

Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Schuetzenstrasse 87 and 99-101, 88212 Ravensburg, Germany

Выпускающий контроль качества:Флаконы и предварительно заполненные шприцы

Такеда Фармасьютикалс Интернешнл АГ Айерленд Бренч, Ирландия

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 3, Miesian Plaza 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 Y754, Ireland

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1;

Телефон: +7 (495) 933 55 11;

Факс: +7 (495) 502 16 25;

Электронная почта: russia@takeda.com;

Адрес в интернете: www.takeda.com/ru-ru.

Руководитель Отдела фармаконадзора, Россия, СНГ/УЛФ ЕАЭС
ООО «Такеда Фармасьютикалс»



Марчук В. А.