

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

<sup>Pr</sup>TAKHZYRO<sup>MC</sup>

Ianadélumab injectable

Solution pour injection sous-cutanée à 150 mg/mL

Anticorps monoclonal inhibiteur de la kallibréine plasmatique

Code ATC : B06AC05

Shire Pharma Canada ULC  
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800  
Toronto (Ontario) M5H 4E3  
[www.shirecanada.com](http://www.shirecanada.com)

TAKHZYRO est une marque de commerce ou une marque déposée de Dyax Corp., une filiale de Shire plc. SHIRE et le logo de Shire sont des marques de commerce ou des marques déposées de Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, une filiale de Shire plc.

© 2018 Shire Pharma Canada ULC. Tous droits réservés.

**Numéro de contrôle de la présentation : 213920    Date d'approbation: 19 septembre 2018**

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

Aucune

## TABLE DES MATIÈRES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE</b> .....                                   | <b>2</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....                            | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS</b> .....  | <b>4</b>  |
| 1.1 Pédiatrie .....   | 4         |
| 1.2 Gériatrie.....  | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....  | <b>4</b>  |
| 3.1 Posologie recommandée et ajustement de la posologie .....                                       | 4         |
| 3.2 Administration .....  | 4         |
| 3.3 Dose oubliée.....   | 5         |
| <b>4 SURDOSAGE</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET<br/>CONDITIONNEMENT</b> .....               | <b>5</b>  |
| <b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....  | <b>6</b>  |
| 6.1 Populations particulières.....  | 6         |
| 6.1.1 Femmes enceintes .....  | 6         |
| 6.1.2 Femmes qui allaitent .....  | 7         |
| 6.1.3 Pédiatrie.....  | 7         |
| 6.1.4 Gériatrie .....   | 7         |
| <b>7 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....  | <b>7</b>  |
| 7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament .....  | 7         |
| 7.2 Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques .....                | 7         |
| 7.3 Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques<br>(pédiatrie) ..... | 9         |
| 7.4 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit                | 10        |
| <b>8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....   | <b>10</b> |
| 8.1 Interactions médicament-médicament .....  | 10        |
| 8.2 Interactions médicament-aliment .....   | 10        |
| 8.3 Interactions médicament-plante médicinale .....   | 10        |
| 8.4 Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire.....                                       | 10        |
| <b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....  | <b>10</b> |
| 9.1 Mode d'action .....   | 10        |
| 9.2 Pharmacodynamie .....   | 10        |
| 9.3 Pharmacocinétique .....   | 11        |
| 9.3.1 Populations particulières .....   | 11        |
| 9.3.2 Médicaments concomitants .....  | 12        |
| <b>10 ENTREPOSAGE, STABILITE ET TRAITEMENT</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....   | <b>13</b> |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>12</b> | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>                   | <b>13</b> |
| <b>13</b> | <b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>                                 | <b>14</b> |
| 13.1      | Plan et résultats des essais.....                            | 14        |
| 13.1.1    | Étude pivot.....   | 14        |
| 13.1.2    | Étude à long terme .....                                     | 17        |
| <b>14</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>                         | <b>17</b> |
| 14.1      | Toxicologie générale .....                                   | 17        |
| 14.2      | Carcinogénicité .....  | 18        |
| 14.3      | Génotoxicité .....   | 18        |
| 14.4      | Toxicologie de la reproduction et du développement.....      | 18        |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b> | <b>19</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

TAKHZYRO (lanadélumab injectable) est indiqué pour la prévention systématique des crises d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents.

TAKHZYRO n'est pas destiné au traitement des crises d'AOH aiguës.

#### 1.1 Pédiatrie

**Adolescents (≥ 12 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de TAKHZYRO ont été évaluées chez les sujets âgés de 12 à 17 ans (n = 23). Les résultats de l'analyse de sous-groupes par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude (voir 7.3 [Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques \(pédiatrie\)](#) 9.3 [Pharmacocinétique](#) et 13 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Pédiatrie (<12 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de TAKHZYRO chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

#### 1.2 Gériatrie

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de TAKHZYRO ont été évaluées auprès des sujets âgés de 65 ans et plus (n = 11). Les résultats de l'analyse de sous-groupes par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude (voir 9.3 [Pharmacocinétique](#) et 13 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TAKHZYRO (lanadélumab injectable) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 5 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

### 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 3.1 Posologie recommandée et ajustement de la posologie

La posologie recommandée de TAKHZYRO est de 300 mg toutes les 2 semaines. L'administration de 300 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée si l'AOH est bien maîtrisé (c.-à-d. absence de crise) depuis plus de 6 mois.

#### 3.2 Administration

TAKHZYRO doit être administré par voie sous-cutanée seulement.

TAKHZYRO est présenté dans un flacon à usage unique sous la forme d'une solution prête à utiliser qui ne nécessite aucune reconstitution ni dilution en vue de l'administration. TAKHZYRO est une solution incolore ou jaune pâle, limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser le flacon si la solution qu'il contient présente une coloration anormale ou renferme des particules visibles. Éviter d'agiter vigoureusement le flacon.

TAKHZYRO est conçu pour être utilisé sous la supervision d'un professionnel de la santé. Après avoir reçu la formation nécessaire sur la technique d'injection sous-cutanée, le patient peut s'auto-administrer TAKHZYRO, ou l'aidant peut administrer TAKHZYRO au patient, si le professionnel de la santé estime qu'il s'agit d'une pratique appropriée.

Retirer le flacon de TAKHZYRO du réfrigérateur pour le laisser tiédir à la température ambiante environ 15 minutes avant l'injection.

En respectant les techniques aseptiques, prélever du flacon la dose prescrite de TAKHZYRO au moyen d'une aiguille de calibre 18. Remplacer l'aiguille de la seringue par une aiguille pointue de calibre 27 et de ½ po (1,3 cm) ou une autre aiguille convenant à une injection sous-cutanée. Injecter TAKHZYRO par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Les patients doivent s'injecter la dose complète prescrite par un professionnel de la santé.

TAKHZYRO doit être administré au cours des 2 heures qui suivent la préparation de la seringue pour l'injection à la température ambiante. Après avoir été préparée, la seringue peut être mise au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C) mais doit être utilisée au cours des 8 heures qui suivent.

Jeter toute portion inutilisée du médicament restant dans le flacon et dans la seringue.

Des instructions détaillées sur la préparation et l'administration de TAKHZYRO sont fournies dans les **RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**.

### 3.3 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de TAKHZYRO, il faut dire au patient de s'administrer la dose oubliée dès que possible s'il reste au moins 10 jours avant la prochaine dose prévue.

## 4 SURDOSAGE

Il n'y a pas d'expérience clinique liée au surdosage de TAKHZYRO. La plus forte dose mise à l'essai durant les études cliniques était de 400 mg.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1. Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition  | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|--|---|
| Sous-cutanée          | <ul style="list-style-type: none"><li>Solution à 300 mg/2 mL</li></ul> Chaque mL de solution contient 150 mg de lanadélumab. | acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, eau pour injection, L-histidine, phosphate dibasique de sodium dihydraté et polysorbate 80. |

## Description de la forme posologique

TAKHZYRO (lanadélumab injectable) est un anticorps monoclonal entièrement humain, non dérivé du plasma et recombinant (de type IgG1/ chaîne légère  $\kappa$ ) produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant en culture de cellules ovariennes de hamster chinois.

TAKHZYRO est une solution stérile sans agent de conservation présentée dans un flacon en verre à usage unique.

## Conditionnement

TAKHZYRO est une solution prête à l'emploi présentée dans des flacons en verre emballés individuellement et fermés par un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et un opercule en aluminium, recouverts d'un capuchon amovible en polypropylène. Chaque flacon contient un léger trop-plein. L'emballage contient un flacon.

## **6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

TAKHZYRO (lanadélumab injectable) ne devrait pas servir à traiter une crise d'AOH aiguë. Le patient et ses aidants doivent toujours être prêts à traiter une éventuelle crise d'AOH aiguë.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il faut conseiller aux patients d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines s'ils se sentent étourdis après l'injection.

### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec TAKHZYRO. Advenant une réaction d'hypersensibilité grave, il faut cesser l'administration de TAKHZYRO et entreprendre un traitement approprié.

## **Santé sexuelle**

### ***Fertilité :***

Aucune étude n'a été menée en vue d'évaluer les effets de TAKHZYRO sur la fertilité humaine. Au cours d'une étude de 13 semaines portant sur des macaques de Buffon ayant atteint la maturité sexuelle, on n'a noté aucun effet indésirable lié à l'administration du lanadélumab sur les paramètres de la fertilité chez les mâles ou les femelles (voir [14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **6.1 Populations particulières**

#### **6.1.1 Femmes enceintes**

TAKHZYRO n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes.

Au cours d'une étude approfondie du développement prénatal et postnatal chez des macaques de Buffon gravides, aucun effet indésirable lié au lanadélumab n'a touché le développement prénatal et postnatal des petits. Le lanadélumab traverse la barrière placentaire comme en témoignaient les concentrations mesurées dans le plasma des nourrissons (voir [14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Comme les résultats d'études menées sur des animaux ne permettent pas toujours de se prononcer sur les effets des médicaments chez l'humain, on ignore si l'emploi de TAKHZYRO chez la femme enceinte peut causer du tort au fœtus.

### 6.1.2 Femmes qui allaitent

TAKHZYRO n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes qui allaitent.

On ignore si TAKHZYRO est excrété dans le lait humain. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence.

Les données pharmacocinétiques recueillies au cours d'une étude approfondie sur le développement prénatal et post-natal chez le macaque de Buffon ont démontré la faible excrétion de lanadélumab dans le lait maternel, qui s'est établie à environ 0,2 % de la concentration plasmatique du médicament chez la mère (voir [14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 6.1.3 Pédiatrie

**Pédiatrie (< 12 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de TAKHZYRO chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été étudiées.

### 6.1.4 Gériatrie

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de TAKHZYRO ont été évaluées auprès des sujets âgés de 65 ans et plus (n = 11). Les résultats de l'analyse de sous-groupes par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude (voir [9.3 Pharmacocinétique](#) et [13 ESSAIS CLINIQUES](#)).

## 7 EFFETS INDÉSIRABLES

### 7.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Deux cent cinquante-sept (257) sujets distincts (233 sujets atteints d'AOH et 24 sujets en bonne santé) ont été exposés à au moins une dose de lanadélumab dans le cadre de 2 essais cliniques de phase I et 2 essais cliniques de phase III.

Parmi les patients traités par TAKHZYRO dans le cadre des essais cliniques de phase III (mis à part la période d'attente comprise dans l'étude DX-2930-04), 58,6 % d'entre eux ont eu au moins une crise d'AOH aiguë (voir [13 ESSAIS CLINIQUES](#)). La plupart des patients (89,1 %) traités par TAKHZYRO ont également éprouvé des effets indésirables autres que des crises d'AOH (voir [7.2 Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques](#)).

Pendant les essais cliniques, les effets indésirables liés le plus souvent à TAKHZYRO chez les patients atteints d'AOH ont été les réactions au point d'injection, notamment la douleur, l'érythème et les ecchymoses au point d'injection. La plupart de ces effets ont été peu intenses et ont cédé en moins de 1 jour. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées durant les essais cliniques portant sur TAKHZYRO.

Au cours des essais cliniques de phase III, durant lesquelles la durée de l'exposition au médicament a atteint jusqu'à 19,6 mois, 2,7 % des sujets ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable autre qu'une crise d'AOH, 12,3 % ont eu des effets indésirables graves et 5,0 % ont eu des effets indésirables sérieux.

### 7.2 Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des

effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables observés au cours de l'essai clinique contrôlée par placebo, à double insu (DX-2930-03) auquel ont pris part 84 sujets atteints d'AOH, qui ont reçu au moins une dose de TAKHZYRO (lanadélumab injectable), sont résumés au [Tableau 2](#). Cet essai réunissait 70,4 % de femmes, 90,4 % de sujets de race blanche et 8,0 % de sujets de race noire; l'âge moyen des participants était de 40,7 ans (extrêmes de 12 et 73 ans; 10 patients avaient moins de 18 ans) et leur poids moyen était de 80,2 kg. L'AOH était de type I chez 90,4 % des participants et de type II chez les 9,6 % restants. Le nombre moyen de crises d'AOH s'établissait à 3,7 par mois au début de l'essai.

**Tableau 2. Effets indésirables du médicament observés au cours de l'essai clinique pivot (DX-2930-03) survenus chez > 1 % des patients**

| Classification de MedDRA selon le système, l'appareil ou l'organe  | Effet indésirable du médicament             | Placebo  | TAKHZYRO                          |                                   |                                   |                |
|--|---|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|
|  |   | (N = 41) | 150 mg toutes les 4 sem. (N = 28) | 300 mg toutes les 4 sem. (N = 29) | 300 mg toutes les 2 sem. (N = 27) | Total (N = 84) |
|  |   | n (%)    | n (%)                             | n (%)                             | n (%)                             | n (%)          |
| Troubles généraux et réactions au point d'injection  | Réactions au point d'injection <sup>a</sup> | 14 (34)  | 16 (57)                           | 13 (45)                           | 15 (56)                           | 44 (52)        |
| Troubles du système immunitaire  | Hypersensibilité <sup>b</sup>               | 0        | 0                                 | 0                                 | 1 (4)                             | 1 (1)          |
| Épreuves de laboratoire  | Élévation de l'alanine aminotransférase     | 0        | 0                                 | 1 (3)                             | 1 (4)                             | 2 (2)          |
|  | Élévation de l'aspartate aminotransférase   | 0        | 0                                 | 1 (3)                             | 1 (4)                             | 2 (2)          |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif   | Myalgie                                     | 0        | 1 (4)                             | 0                                 | 3 (11)                            | 4 (5)          |
| Troubles du système nerveux  | Étourdissements                             | 0        | 1 (4)                             | 3 (10)                            | 1 (4)                             | 5 (6)          |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané  | Éruption maculo-papuleuse                   | 0        | 1 (4)                             | 0                                 | 1 (4)                             | 2 (2)          |
| <b>Remarque :</b>  |   |          |                                   |                                   |                                   |                |
| N = nombre de sujets, n = nombre de sujets ayant présenté l'événement. Pourcentages établis en fonction de l'ensemble des sujets retenus aux fins d'analyse de l'innocuité. Les pourcentages ont été arrondis. |   |          |                                   |                                   |                                   |                |
| sem. : semaines  |   |          |                                   |                                   |                                   |                |
| Ordre international MedDRA utilisé pour la classification selon le système, l'appareil ou l'organe, et version MedDRA 20.0 utilisée pour les effets indésirables du médicament.                                |   |          |                                   |                                   |                                   |                |
| <sup>a</sup> Les réactions au point d'injection comprennent : douleur, érythème, ecchymose, inconfort,   |   |          |                                   |                                   |                                   |                |

| Classification de MedDRA selon le système, l'appareil ou l'organe   | Effet indésirable du médicament | Placebo  | TAKHZYRO                          |                                   |                                   |                |
|---|---------------------------------|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|
|   |                                 | (N = 41) | 150 mg toutes les 4 sem. (N = 28) | 300 mg toutes les 4 sem. (N = 29) | 300 mg toutes les 2 sem. (N = 27) | Total (N = 84) |
|   |                                 | n (%)    | n (%)                             | n (%)                             | n (%)                             | n (%)          |
| hématome, hémorragie, prurit, enflure, induration, paresthésie, réaction, chaleur, œdème et éruption cutanée.<br><sup>b</sup> L'hypersensibilité comprend : prurit, inconfort et picotement de la langue. |                                 |          |                                   |                                   |                                   |                |

Au cours de l'étude DX-2930-03, 1,2 et 2,4 % des sujets recevant respectivement TAKHZYRO et le placebo ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables autres qu'une crise d'AOH. On a rapporté des effets indésirables graves et des effets indésirables sérieux chez 9,5 et 4,8 %, respectivement, des sujets recevant TAKHZYRO, et chez 9,8 et 0 %, respectivement, des sujets recevant le placebo.

Les données sur l'innocuité recueillies chez l'ensemble des patients qui ont reçu le lanadélumab au cours des essais de phase III (à double insu et en mode ouvert) sur une période atteignant 19,6 mois (moyenne de 10,35 mois) concordent avec les données exposées au tableau 2, mais on a peu de données sur l'emploi de cet agent sur une longue période (> 12 mois).

### **Immunogénicité**

Comme c'est le cas avec toutes les protéines administrées à des fins thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité.

Au cours de l'essai clinique contrôlée par placebo, à double insu, 10 patients traités par le lanadélumab (12 %) et 2 patients sous placebo (5 %) ont eu au moins un échantillon dans lequel des anticorps anti-médicament (AAM) ont été dépistés durant la période de traitement; les titres d'anticorps étaient peu élevés (entre 20 et 1280). Deux sujets traités à raison de 150 mg toutes les 4 semaines présentaient d'anticorps considérés comme neutralisants.

La formation d'anticorps anti-médicament, y compris d'anticorps neutralisants dirigés contre TAKHZYRO n'a pas semblé avoir d'effet défavorable sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité ou la réponse clinique.

### **Anomalies des paramètres biologiques**

Un membre du groupe recevant le lanadélumab à raison de 300 mg toutes les 4 semaines s'est retiré de l'essai à cause d'une hausse simultanée et marquée, asymptomatique et passagère des taux d'alanine aminotransférase (portant ce taux à 4,1 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) et d'aspartate aminotransférase (portant ce taux à 3,5 fois la LSN).

### **7.3 Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques (pédiatrie)**

**Adolescents (entre 12 et 17 ans) :** L'innocuité de TAKHZYRO a été comparable dans le sous-groupe de 23 adolescents admis aux essais de phase III à double insu et en mode ouvert et chez l'ensemble des participants à ces essais (Tableau 2). On a rapporté des effets indésirables non liés aux crises d'AOH chez environ 85 % des sujets adolescents et des effets indésirables liés au traitement, principalement des réactions au point d'injection, chez environ la

moitié d'entre eux. Aucun sujet adolescent n'a abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Un effet indésirable grave mais non lié au traitement est survenu chez un patient.

#### **7.4 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Sans objet.

### **8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **8.1 Interactions médicament-médicament**

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

#### **8.2 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

#### **8.3 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

#### **8.4 Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

L'allongement du temps de céphaline activé (TCA) est un effet indirect de l'inhibition de la kallikréine plasmatique et un résultat de laboratoire qui n'est pas lié à l'altération de l'hémostase in vivo. Au cours des essais cliniques portant sur TAKHZYRO, le TCA s'est révélé plus long dans le groupe recevant TAKHZYRO plutôt que le placebo, mais il est resté dans la plage normale chez la majorité des patients traités. Le TCA s'est allongé de façon passagère pour atteindre  $\geq 1,5$  fois la LSN chez un seul patient qui recevait simultanément une héparinothérapie. L'allongement du TCA n'a été associé dans aucun cas à des saignements anormaux.

### **9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **9.1 Mode d'action**

Le lanadélumab est un anticorps monoclonal entièrement humain (de type IgG1/ chaîne légère  $\kappa$ ) qui se lie à la kallikréine plasmatique et en inhibe l'activité protéolytique. La kallikréine plasmatique est une protéase qui scinde le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et la bradykinine, un puissant vasodilatateur qui augmente la perméabilité vasculaire, entraînant l'enflure et la douleur caractéristiques de l'AOH. Chez les patients atteints d'AOH dû à un déficit quantitatif ou fonctionnel en inhibiteur de la C1 (C1-INH), l'intensification effrénée de l'activité de la kallikréine plasmatique entraîne des crises d'angio-œdème. En diminuant l'activité de la kallikréine plasmatique, le lanadélumab limite la production de bradykinine chez les patients atteints d'AOH.

#### **9.2 Pharmacodynamie**

L'inhibition liée à la concentration de la kallikréine plasmatique, mesurée d'après la réduction des taux de KHPM clivé, a été démontrée après l'administration sous-cutanée de TAKHZYRO aux doses de 150 mg toutes les 4 semaines, de 300 mg toutes les 4 semaines ou de 300 mg toutes les 2 semaines chez des sujets atteints d'AOH.

TAKHZYRO n'a pas allongé l'intervalle QT/QTc.

### 9.3 Pharmacocinétique

#### Analyse pharmacocinétique de population

Le comportement pharmacocinétique de TAKHZYRO est à peu près proportionnel à la dose pour les doses de 150 mg et 300 mg administrées toutes les 4 semaines, et la dose de 300 mg administrée toutes les 2 semaines. L'état d'équilibre devrait être atteint au bout d'environ 70 jours chez le patient atteint d'AOH.

Les propriétés pharmacocinétiques et les données d'exposition à l'état d'équilibre de TAKHZYRO chez les patients atteints d'AOH qui ont reçu cet agent par voie sous-cutanée aux doses de 300 mg toutes les 4 semaines et de 300 mg toutes les 2 semaines (étude pivot) sont présentées au [Tableau 3](#).

**Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques moyens (é.-t.) de TAKHZYRO après l'administration par voie sous-cutanée (étude pivot)**

| Paramètres pharmacocinétiques         | TAKHZYRO                           |                                    |
|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
|                                       | 300 mg toutes les 4 sem.<br>N = 29 | 300 mg toutes les 2 sem.<br>N = 27 |
| CL/F<br>(L/jour)                      | 0,742 (0,239)                      | 0,809 (0,370)                      |
| V/F<br>(L)                            | 14,9 (4,45)                        | 16,6 (4,79)                        |
| ASC <sub>tau,ée</sub><br>(µg*jour/mL) | 441 (137)                          | 408 (138)                          |
| C <sub>max,ée</sub><br>(µg/mL)        | 23,3 (7,94)                        | 34,4 (11,2)                        |
| C <sub>min,ée</sub><br>(µg/mL)        | 8,77 (2,80)                        | 25,4 (9,18)                        |
| T <sub>max</sub><br>(jour)            | 5,17 (1,12)                        | 4,11 (0,377)                       |
| t <sub>1/2</sub><br>(jour)            | 14,2 (1,89)                        | 15,0 (2,48)                        |

CL/F : clairance apparente, V/F : volume de distribution apparent, ASC<sub>tau,ée</sub> : aire sous la courbe pendant l'intervalle posologique à l'état d'équilibre, C<sub>max,ée</sub> : concentration maximale à l'état d'équilibre, C<sub>min,ée</sub> : concentration minimale à l'état d'équilibre, T<sub>max</sub> : délai avant la concentration maximale, t<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination terminale.

#### 9.3.1 Populations particulières

D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe et la race du sujet ne semblent pas avoir d'incidence sur le comportement pharmacocinétique de TAKHZYRO après correction pour le poids corporel. Le poids corporel a été reconnu comme une importante covariable qui explique la variabilité de l'élimination et du volume de distribution; cependant, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose au poids corporel étant donné que l'efficacité et l'innocuité du produit se sont révélées uniformes chez l'ensemble des participants à l'étude.

## **Adolescents**

D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'ASC<sub>tau,ss</sub> moyenne consécutive à l'administration de 300 mg de TAKHZYRO toutes les 2 semaines est plus élevée d'environ 37 % chez l'adolescent (ayant entre 12 et 17 ans) que chez l'adulte, vraisemblablement en raison du poids moins élevé des jeunes sujets. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez l'adolescent étant donné que l'efficacité et l'innocuité du produit se sont révélées semblables chez les adultes et les adolescents (voir [7.3 Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques \(pédiatrie\)](#) et [13 ESSAIS CLINIQUES](#)).

## **Insuffisance rénale**

Aucune étude n'a visé expressément à évaluer le comportement pharmacocinétique de TAKHZYRO chez des patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'atteinte rénale bénigne (DFGe allant de 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et modérée (DFGe allant de 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) n'a pas semblé avoir d'effet sur l'élimination et le volume de distribution de TAKHZYRO après correction pour le poids corporel.

## **Insuffisance hépatique**

Aucune étude n'a visé expressément à évaluer le comportement pharmacocinétique de TAKHZYRO chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **9.3.2 Médicaments concomitants**

Au cours de l'analyse pharmacocinétique de population, l'utilisation d'analgésiques, d'antibactériens, d'antihistaminiques, d'anti-inflammatoires et d'antirhumatismaux n'a pas semblé avoir d'effet sur la clairance et le volume de distribution de TAKHZYRO.

Pour les crises d'AOH perthérapeutiques, l'utilisation de médicaments de secours tels qu'un inhibiteur de C1, l'icatibant ou l'écallantide n'a pas semblé avoir d'effet sur la clairance et le volume de distribution de TAKHZYRO.

## **10 ENTREPOSAGE, STABILITE ET TRAITEMENT**

Garder TAKHZYRO (lanadélumab injectable) au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Les flacons retirés du réfrigérateur doivent être gardés à une température de moins de 25 °C et utilisés dans un délai de 14 jours. Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être replacés dans le réfrigérateur. La durée cumulée totale hors du réfrigérateur et à température ambiante ne doit pas dépasser 14 jours. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Laisser le flacon dans sa boîte d'origine pour protéger TAKHZYRO de la lumière.

## **11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Jeter toute portion inutilisée du médicament restant dans le flacon et dans la seringue.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : lanadélumab

Nom chimique : lanadélumab (anciennement appelé DX-2930) est la dénomination USAN et la dénomination commune internationale (DCI).

Masse moléculaire : D'après la séquence des acides aminés, la masse moléculaire du lanadélumab non glycosylé est d'environ 146 kDa. La masse moléculaire calculée de la chaîne légère à l'état réduit est d'environ 23 kDa. La masse moléculaire calculée de la chaîne lourde à l'état réduit et non glycosylé est d'environ 49 kDa.

Formule développée : Le lanadélumab est un anticorps monoclonal entièrement humain, non dérivé du plasma (de type IgG1/ chaîne légère  $\kappa$ ) produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant en culture de cellules ovariennes de hamster chinois.

Les séquences des acides aminés des chaînes légère et lourde sont montrées ci-dessous. Les séquences des acides aminés (code à une lettre) sont fondées sur la traduction de la séquence d'ADN confirmée dans un vecteur d'expression. Le résidu souligné dans la séquence de la chaîne lourde est un site prévu de N-glycosylation.

#### Chaîne légère

DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLESGVPSRFSG  
SGSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQQYNTYWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT  
ASVVCLLNFPYKQVWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYKHKVY  
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

#### Chaîne lourde

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYIMMWVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGITVYAD  
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAYRRIGVPRRDEFDIWGQGMVTVSSAST  
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL  
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK  
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH  
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPG

#### Caractéristiques du produit

TAKHZYRO (lanadélumab injectable) est une solution limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. La solution a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 300 mOsm/kg.

## 13 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de TAKHZYRO dans la prévention des crises d'AOH aiguë de type I ou de type II ont été évaluées dans le cadre d'une comparaison avec un placebo au cours d'une étude multicentrique de phase III menée avec répartition aléatoire à double insu (étude HELP; DX-2930-03). Cette étude a été suivie d'un volet de prolongation non comparatif en mode ouvert (prolongation de l'étude HELP; DX-2930-04).

### 13.1 Plan et résultats des essais

**Tableau 4. Résumé du plan de l'essai et des caractéristiques démographiques des participants**

| Étude   | Méthodologie de l'étude   | Posologie, voie d'administration et durée   | Sujets à l'étude (n)   | Âge médian (extrêmes) | Sexe                                |
|---|---|---|--|-----------------------|-------------------------------------|
| Étude HELP (DX-2930-03) Phase III                   | Étude multicentrique contrôlée par placebo à répartition aléatoire et à double insu | 300 mg s.-c. toutes les 2 sem.<br>300 mg s.-c. toutes les 4 sem.<br>150 mg s.-c. toutes les 4 sem. ou placebo s.-c.<br><br>période de traitement d'une durée de 26 semaines | 300 mg s.-c. toutes les 2 sem. (27)<br>300 mg s.-c. toutes les 4 sem. (29)<br>150 mg s.-c. toutes les 4 sem. (28) ou placebo s.-c. (41)<br><br>N = 125 patients atteints d'AOH de type I ou II | 42,4 ans (12 – 73)    | F = 88 (70,4 %)<br>H = 37 (29,6 %)  |
| Prolongation de l'étude HELP (DX-2930-04) Phase III | Étude multicentrique de prolongation en mode ouvert                                 | 300 mg s.-c. toutes les 2 sem.<br><br>période de traitement d'une durée de 132 semaines   | Sujets ayant pris part à l'étude antérieure <sup>a</sup> : 109<br>Nouveaux participants <sup>b</sup> : 103<br><br>N = 212 patients atteints d'AOH de type I ou II                              | 42,8 ans (12 - 76)    | F = 143 (67,5 %)<br>H = 69 (32,5 %) |

<sup>a</sup>Les sujets ayant pris part à l'étude antérieure (étude DX-2930-03) ont reçu leur première dose en mode ouvert le Jour 0, et leur deuxième dose leur a été administrée au moment de leur première crise d'AOH. Par la suite, les sujets ayant pris part à l'étude antérieure ont reçu le lanadélumab toutes les 2 semaines.

<sup>b</sup>Les nouveaux participants (sujets n'ayant pas pris part à l'étude DX-2930-03) ont reçu le lanadélumab toutes les 2 semaines.

#### 13.1.1 Étude pivot

L'étude HELP, une étude multicentrique contrôlée par placebo à répartition aléatoire et à double insu, avec groupes parallèles a été menée auprès d'adultes (n = 115, 92,0 %) et d'adolescents (n = 10, 8,0 %) atteints d'AOH de type I ou II qui ont eu au moins une crise d'AOH confirmée par le chercheur durant la phase préliminaire de 4 semaines. À l'issue d'une répartition aléatoire, les sujets ont été affectés à l'un de quatre groupes de traitement parallèles, stratifiés en fonction de la fréquence initiale de crises, dans un rapport de 3:2:2:2 (placebo, lanadélumab à 150 mg toutes les 4 semaines, lanadélumab à 300 mg toutes les 4 semaines ou lanadélumab

à 300 mg toutes les 2 semaines, par injection sous-cutanée) pour une période de traitement d'une durée de 26 semaines. La stratification a été effectuée en fonction de la fréquence initiale de crises observée au cours de la période préliminaire dans les groupes suivants : de 1 à moins de 2 crises par période de 4 semaines; de 2 à moins de 3 crises par période de 4 semaines; et de 3 crises ou plus par période de 4 semaines. L'utilisation de médicaments de secours pour le traitement des crises d'AOH aiguës, y compris les inhibiteurs de la C1 estérase, était permise durant l'étude.

Pendant l'étude, les sujets (ou leurs aidants dans le cas de sujets âgés de moins de 18 ans) ont reçu pour instruction de rapporter les détails de toute crise d'AOH au personnel du centre participant moins de 72 heures après le début de la crise. Parmi les détails que les sujets devaient fournir figuraient la gravité de la crise et la nécessité de traiter celle-ci ponctuellement.

Le paramètre d'efficacité principal était le nombre de crises d'AOH confirmées par le chercheur pendant la phase de traitement (du jour 0 au jour 182). Les paramètres secondaires clés incluaient le nombre de crises d'AOH confirmées par le chercheur qui avaient exigé un traitement ponctuel au cours du traitement, et le nombre de crises d'AOH modérées ou graves confirmées par le chercheur au cours du traitement (du jour 0 au jour 182).

Dans l'ensemble, 90,4 % des patients étaient atteints d'AOH de type I. Des antécédents de crises d'AOH laryngées ont été signalés chez 64,8 % (81/125) des sujets, et 56,0 % (70/125) des sujets étaient sous traitement prophylactique de longue durée. Durant la phase préliminaire de l'étude, une fréquence mensuelle de 3 crises ou plus a été observée chez 52,0 % (65/125) des sujets dans l'ensemble.

Dans tous les groupes de traitement par TAKHZYRO, des réductions statistiquement significatives de la fréquence moyenne de crises d'AOH par rapport au placebo ont été relevées pour l'ensemble des paramètres d'évaluation principaux (voir le [Tableau 5](#)) et des paramètres secondaires clés dans la population en intention de traiter (IDT) ([Tableau 5](#)).

**Tableau 5. Résultats de l'analyse des paramètres d'efficacité principaux et secondaires – Population en IDT**

| Paramètre statistique <sup>a</sup>   | Placebo<br>(N = 41)  | TAKHZYRO                                |   |   |
|--|----------------------|---|---|---|
|  |                      | 150 mg toutes<br>les 4 sem.<br>(N = 28) | 300 mg toutes<br>les 4 sem.<br>(N = 29) | 300 mg toutes<br>les 2 sem.<br>(N = 27) |
| <b>Nombre de crises d'AOH du Jour 0 au Jour 182<sup>b</sup></b>                              |                      |   |   |   |
| Fréquence mensuelle de crises moyenne (moindres carrés; IC à 95 %) <sup>c</sup>              | 1,97<br>(1,64, 2,36) | 0,48<br>(0,31, 0,73)                    | 0,53<br>(0,36, 0,77)                    | 0,26<br>(0,14, 0,46)                    |
| % de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %) <sup>c</sup>                               |                      | 75,6<br>(61,2, 84,6)                    | 73,3<br>(59,5, 82,4)                    | 86,9<br>(76,2, 92,8)                    |
| Valeur de $p^d$  |                      | < 0,001                                 | < 0,001                                 | < 0,001                                 |
| <b>Nombre de crises d'AOH nécessitant un traitement de crise aiguë du Jour 0 au Jour 182</b> |                      |   |   |   |
| Fréquence mensuelle de crises moyenne (moindres carrés; IC à 95 %) <sup>c</sup>              | 1,64<br>(1,34, 2,00) | 0,31<br>(0,18, 0,53)                    | 0,42<br>(0,28, 0,65)                    | 0,21<br>(0,11, 0,40)                    |
| % de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %) <sup>c</sup>                               |                      | 80,8<br>(66,1, 89,2)                    | 74,2<br>(59,0, 83,7)                    | 87,3<br>(75,2, 93,5)                    |
| Valeur de $p^d$  |                      | < 0,001                                 | < 0,001                                 | < 0,001                                 |
| <b>Nombre de crises d'AOH modérées ou graves du Jour 0 au Jour 182</b>                       |                      |   |   |   |
| Fréquence mensuelle de crises moyenne (moindres carrés; IC à 95 %) <sup>c</sup>              | 1,22<br>(0,97, 1,52) | 0,36<br>(0,22, 0,58)                    | 0,32<br>(0,20, 0,53)                    | 0,20<br>(0,11, 0,39)                    |
| % de réduction par rapport au placebo (IC à 95 %) <sup>c</sup>                               |                      | 70,5<br>(49,7, 82,7)                    | 73,3<br>(54,5, 84,3)                    | 83,4<br>(67,1, 91,6)                    |
| Valeur $p^d$   |                      | < 0,001                                 | < 0,001                                 | < 0,001                                 |

Remarque : IC = intervalle de confiance; IDT = intention de traiter.

Les résultats sont issus d'un modèle de régression de Poisson tenant compte d'une surdispersion; on a utilisé comme effets fixes le groupe de traitement (catégoriel) et la fréquence initiale des crises normalisée (continu), et on a utilisé comme variable de correction l'algorithme du temps (en jour) au cours duquel chaque sujet a été observé durant la période de traitement.

<sup>a</sup> Paramètre d'efficacité principal.

<sup>b</sup> Fréquence des crises d'AOH durant la période de traitement selon le modèle (nombre de crises/4 semaines).

<sup>c</sup> Calculé de la façon suivante : 1 moins le rapport entre les fréquences des crises d'AOH durant la période de traitement selon le modèle (lanadélumab/placebo), multiplié par 100.

<sup>d</sup> Les valeurs de  $p$  ont été corrigées pour les tests multiples. Une méthode générale de contrôle hiérarchique avec familles pour la comparaison entre chaque groupe de traitement actif et le groupe placebo a été utilisée pour limiter le taux d'erreur de type 1 total par famille à 0,05. À l'intérieur des familles, les hypothèses ont été testées à un niveau de signification de  $\alpha/3$  ou 0,0167.

Il y avait d'autres paramètres exploratoires prédéterminés, notamment la proportion de sujets ayant présenté une réduction préétablie de la fréquence des crises d'AOH confirmées par le chercheur par rapport à la période préliminaire (analyses des répondeurs). La proportion de répondeurs ayant obtenu une réduction égale ou supérieure à 50 % de la fréquence des crises d'AOH durant la période de traitement de 26 semaines s'établissait à 100 % dans le groupe de patients traités à 300 mg toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines, comparativement à 31,7 % dans le groupe placebo. La proportion de répondeurs ayant obtenu une réduction de 100 % de la fréquence des crises d'AOH (c.-à-d. n'ayant eu aucune crise) durant la période de traitement de 26 semaines s'établissait à 44,4 % chez les patients traités à 300 mg toutes les 2 semaines, à 31,0 % chez les patients traités à 300 mg toutes les 4 semaines, et à 2,4 % chez les sujets du groupe placebo.

La proportion de sujets ayant présenté une amélioration de la qualité de vie mesurée en fonction du questionnaire sur la qualité de vie en présence d'angio-œdème (AE-QoL) (la différence minimale cliniquement importante [DMCI] étant définie comme une variation d'au moins 6 points du score total au questionnaire AE-QoL) s'est établie à 80,8 % et à 63,0 % dans les groupes TAKHZYRO à 300 mg toutes les 2 semaines et TAKHZYRO à 300 mg toutes les 4 semaines, respectivement, et à 36,8 % dans le groupe placebo.

### **13.1.2 Étude à long terme**

La phase de prolongation de l'étude HELP était non contrôlée; elle a été menée en mode ouvert dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de TAKHZYRO pour la prévention des crises d'AOH.

Au total, 212 sujets adultes et adolescents ( $\geq 12$  ans) ont reçu au moins une dose de 300 mg toutes les 2 semaines de TAKHZYRO au cours de la phase de prolongation de l'étude HELP. Parmi ceux-ci, 109 sujets avaient pris part à l'étude HELP menée antérieurement. Ces derniers, peu importe le groupe auquel ils avaient été affectés dans le cadre de l'étude HELP, ont reçu une dose unique de TAKHZYRO à 300 mg au moment de leur admission et n'ont pas reçu d'autre traitement avant la survenue d'une crise d'AOH. Après avoir subi leur première crise d'AOH, tous les sujets ont reçu, en mode ouvert, un traitement par TAKHZYRO à 300 mg toutes les 2 semaines. La majorité des patients prenaient de 10 à 60 secondes (64,4 % d'un total de 929 injections) pour s'auto-administrer TAKHZYRO.

Quatre semaines après l'administration de la dose initiale, 80,0 % des sujets qui avaient fait partie du groupe de traitement à 300 mg toutes les 2 semaines ( $n = 25$ ) de l'étude HELP n'avaient toujours pas eu de crise. Ces résultats exploratoires doivent être interprétés avec prudence, car ils ont été obtenus auprès d'une cohorte de patients ayant été exposés au lanadélumab durant 26 semaines (étude HELP) et admis sélectivement à la phase de prolongation de l'étude.

## **14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **14.1 Toxicologie générale**

Lors d'une étude à doses répétées ayant pour but d'évaluer l'administration de lanadélumab une fois par semaine par injection sous-cutanée à des macaques de Buffon, d'une durée de 6 mois, le lanadélumab a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg (la plus élevée des doses étudiées), et aucun organe ayant subi des effets toxiques n'a été décelé. À la dose sans effet nocif observable (DSENO) de 50 mg/kg, les expositions étaient environ 15 fois et 20 fois

plus élevées que les expositions simulées observées chez l'adolescent et l'adulte humains (ASC) à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines, respectivement.

#### **14.2 Carcinogénicité**

Aucune étude n'a été menée chez l'animal en vue d'évaluer le potentiel carcinogène du lanadélumab.

#### **14.3 Génotoxicité**

Aucune étude n'a été menée en vue d'évaluer le potentiel génotoxique du lanadélumab.

#### **14.4 Toxicologie de la reproduction et du développement**

Les effets du lanadélumab sur la fertilité ont été évalués chez des macaques de Buffon ayant atteint la maturité sexuelle. Au cours d'une étude de 13 semaines, l'administration une fois par semaine par voie sous-cutanée n'a pas provoqué d'effet indésirable lié à l'administration du lanadélumab sur les paramètres de la fertilité chez les mâles ou les femelles aux doses de 10 et de 50 mg/kg (la plus élevée des doses étudiées). Le lanadélumab n'a pas eu d'effet sur le poids de l'échantillon de sperme, la numération totale, la densité, le pourcentage de motilité et la morphologie des spermatozoïdes, les mesures testiculaires ou la durée du cycle menstruel. Par ailleurs, on n'a pas relevé d'effets indésirables liés au lanadélumab sur les organes reproducteurs, notamment en ce qui a trait aux observations histopathologiques. À la DSENO de 50 mg/kg, les expositions étaient environ 14 fois et 19 fois plus élevées que les expositions simulées observées chez l'adolescent et l'adulte humains (ASC) à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines, respectivement.

Les effets du lanadélumab ont été évalués dans le cadre d'une étude de toxicité approfondie sur le développement prénatal et post-natal. Au cours de cette étude, des macaques de Buffon gestantes ont reçu, par voie sous-cutanée, du lanadélumab à des doses de 10 ou de 50 mg/kg (la plus élevée des doses étudiées) à partir du 20<sup>e</sup> jour de la gestation et une fois par semaine ensuite jusqu'à la parturition. On n'a pas relevé d'effets liés au lanadélumab sur la gestation, la parturition et le développement embryo-fœtal, ni sur la survie, la croissance et le développement post-natal des petits jusqu'à l'âge de 3 mois. À la DSENO de 50 mg/kg, les expositions étaient environ 21 fois et 29 fois plus élevées que les expositions simulées observées chez l'adolescent et l'adulte humains (ASC) à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines, respectivement. Le lanadélumab a été décelé dans le plasma des nourrissons, ce qui indique qu'il traverse la barrière placentaire; les concentrations de lanadélumab mesurées dans le plasma des nourrissons étaient environ la moitié de celles mesurées dans le plasma de la mère 7 et 21 jours après la naissance, et environ équivalentes aux concentrations plasmatiques mesurées chez la mère 90 jours après la naissance. De faibles concentrations de lanadélumab ont également été décelées dans le lait à des concentrations représentant environ 0,2 % de la concentration plasmatique maternelle.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DE VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

(tak-ZYE-roe)  
Pr **TAKHZYRO**<sup>MC</sup>  
**lanadélumab injectable**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TAKHZYRO** et à chaque renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **TAKHZYRO**. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TAKHZYRO**.

**Pourquoi TAKHZYRO est-il utilisé?**

TAKHZYRO est un médicament utilisé pour prévenir de crises d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus). TAKHZYRO ne doit pas être utilisé pour traiter une crise d'AOH aiguë. En cas de crise aiguë, consulter un médecin.

**Comment TAKHZYRO agit-il?**

Chez les personnes atteintes d'AOH, une substance appelée *kallibréine plasmatique* est produite en quantité excessive. Cela entraîne la libération d'une trop grande quantité de bradykinine dans la circulation sanguine et provoque des symptômes tels que l'enflure et la douleur. TAKHZYRO est un type de protéine qui bloque l'activité de la kallibréine plasmatique. Ce faisant, il aide à limiter la production de bradykinine et sa libération dans la circulation sanguine. Ce médicament prévient les symptômes associés à l'AOH.

**Quels sont les ingrédients de TAKHZYRO?**

Ingrédient médicamenteux : lanadélumab

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, chlorure de sodium, eau pour injection, L-histidine, phosphate de sodium et polysorbate 80.

**TAKHZYRO est offert sous la forme posologique qui suit :**

Flacons en verre à usage unique contenant 300 mg/2 mL de solution de lanadélumab.

**Ne prenez pas TAKHZYRO si vous :**

- êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir la section Quels sont les ingrédients de TAKHZYRO);
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si TAKHZYRO est nocif pour l'enfant à naître;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ne sait pas si TAKHZYRO passe dans le lait maternel et s'il peut porter atteinte à votre bébé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TAKHZYRO, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé.**

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce que vous prenez.**

**Comment utiliser TAKHZYRO :**

**Ne vous injectez pas le médicament et ne l'injectez pas à quelqu'un d'autre avant d'avoir reçu la formation nécessaire de votre professionnel de la santé.**

Vous devez lire, comprendre et suivre étape par étape les directives d'injection de TAKHZYRO. Un professionnel de la santé vous enseignera la bonne façon de préparer et d'injecter TAKHZYRO avant que vous vous injectiez ce produit pour la première fois. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions.

- Vous devez toujours suivre les instructions précises qui vous ont été données par votre professionnel de la santé. Les étapes décrites ci-dessous sont des directives générales sur la façon d'utiliser TAKHZYRO. Si vous avez un doute sur les étapes à suivre, communiquez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser TAKHZYRO.
- N'utilisez que les seringues, les aiguilles non pointues destinées à prélever la solution dans le flacon et les aiguilles à bout pointu destinées à administrer (injecter) le médicament que vous a prescrites votre professionnel de la santé.
- Utilisez une fois seulement les seringues, les aiguilles non pointues destinées à prélever la solution dans le flacon et les aiguilles à bout pointu destinées à administrer (injecter) le médicament. Mettez au rebut (jetez) toute seringue ou aiguille souillée (utilisée) dans le contenant prévu pour cet usage.

**Vérification du flacon de TAKHZYRO et du matériel :**

- Réunir tout le matériel énuméré ci-dessous afin de préparer et d'administrer l'injection.
- Vérifier la date de péremption indiquée sur la boîte, sur l'étiquette du flacon et sur le matériel énuméré ci-dessous.

Ne pas utiliser le produit si la date de péremption est dépassée.

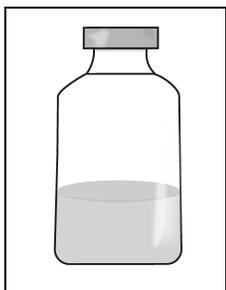
- Inspecter le matériel. Ne pas utiliser les articles qui semblent endommagés.
- Placer le matériel sur une surface de travail plane, propre et bien éclairée.

**TAKHZYRO est incolore ou jaune pâle. Ne pas utiliser le flacon si :**

- Le médicament présente une coloration anormale, ou
- Le médicament contient des particules, ou
- Le capuchon qui recouvre le bouchon en caoutchouc est absent.

TAKHZYRO est, une solution prête à l'emploi destinée à être injectée sous la peau (injection sous-cutanée), est offerte dans un flacon en verre à usage unique contenant 300 mg de lanadélumab dans 2 mL de solution.

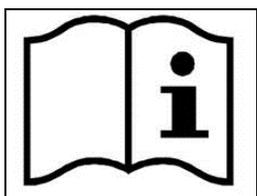
## RASSEMBLER LE MATÉRIEL NÉCESSAIRE



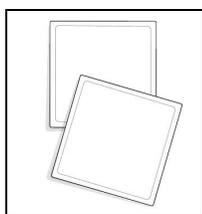
Flacon contenant TAKHZYRO

## AUTRE MATÉRIEL RECOMMANDÉ

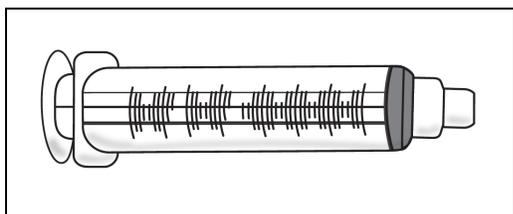
(À titre d'illustration; ceci n'est pas la taille réelle du matériel)



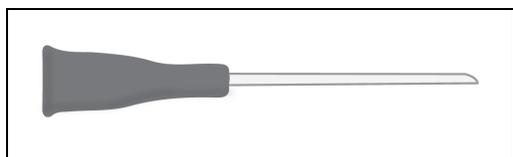
Mode d'emploi de TAKHZYRO



Tampons imbibés d'alcool

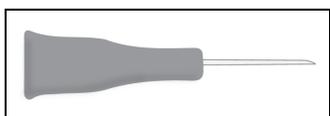


Une (1) seringue de 3 mL vide



Une (1) aiguille de calibre 18 non pointue.

Utilisée pour prélever le médicament du flacon et le faire passer dans la seringue



Une (1) aiguille de calibre 27 de ½ po à bout pointu pour l'administration (injection)

Utilisée pour injecter le médicament sous la peau [injection sous-cutanée]



Contenant pour objets pointus et tranchants

Il peut y avoir des lois provinciales ou locales à propos de la bonne façon de jeter des flacons, des seringues ou des aiguilles. Informez-vous auprès de votre professionnel de la santé pour savoir comment vous débarrasser des flacons, des seringues et des aiguilles usagés.

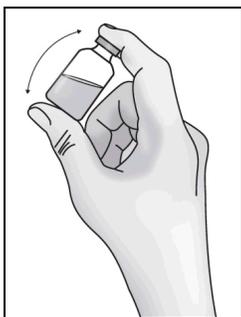
Les articles énumérés ci-dessus composent le matériel recommandé. Toutefois, votre professionnel de la santé peut choisir le matériel qui vous convient le mieux.

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

- 1. Préparer le flacon de TAKHZYRO.**
- 2. Fixer l'aiguille de prélèvement non pointue à la seringue.**
- 3. Aspirer TAKHZYRO dans la seringue et remplacer l'aiguille non pointue par l'aiguille à bout pointu destinée à l'administration (injection).**
- 4. Choisir et préparer le site d'injection.**
- 5. Injecter TAKHZYRO.**

#### **Étape 1 : Préparer le flacon de TAKHZYRO.**

- Sortez le flacon du réfrigérateur 15 minutes avant l'emploi et laissez-le atteindre la température ambiante avant de vous préparer à l'injection.
- Nettoyez la surface de travail et lavez-vous les mains avant de préparer votre injection. Évitez de toucher à des surfaces ou à des parties de votre corps, le visage surtout, après vous être lavé les mains et avant l'injection.
- Réunissez le flacon de TAKHZYRO et le matériel requis, et placez-les sur votre surface de travail bien éclairée.
- Retirez le flacon de son emballage.

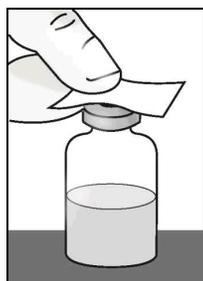


- Tournez doucement le flacon à l'envers de 3 à 5 fois afin de bien mélanger la solution. N'agitez pas le flacon afin d'éviter la formation de mousse.
- Examinez la solution à travers le flacon afin de déceler la présence de particules visibles ou d'un changement de couleur (normalement la solution est incolore ou jaune pâle). N'utilisez pas la solution si elle présente des particules ou un changement de couleur.

**Important :** N'agitez pas le flacon.

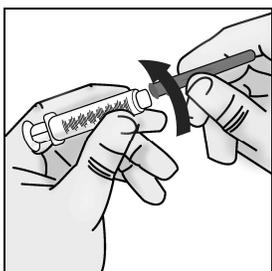


- Retirez le capuchon en plastique du flacon. Ne retirez pas le bouchon en caoutchouc qui couvre l'embouchure du flacon.



- Placez le flacon sur une surface plane. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher.

## Étape 2 : Fixer l'aiguille de prélèvement non pointue à la seringue.

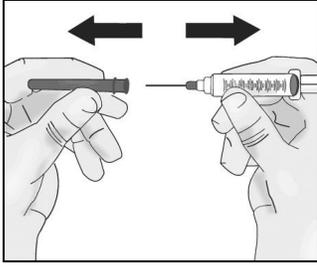


- Vissez l'aiguille de calibre 18 à bout non pointu sur la seringue de 3 mL.

**Important :** Ne retirez pas le capuchon qui recouvre l'aiguille; il doit rester en place pendant que vous vissez l'aiguille sur la seringue.

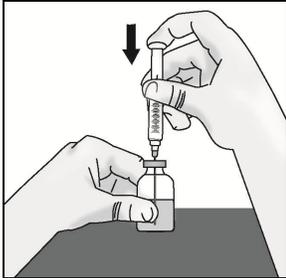


- Tirez sur le piston afin d'aspirer dans la seringue un volume d'air égal au volume de médicament contenu dans le flacon.

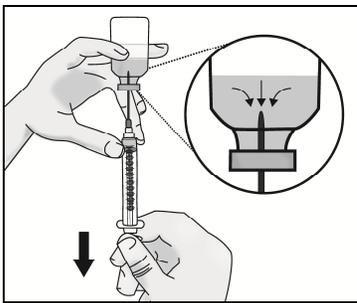


- Retirez le capuchon de l'aiguille en le tirant tout droit et en l'éloignant de la seringue sans toucher à l'aiguille. Ne tirez pas sur le piston.

**Étape 3 : Aspirer TAKHZYRO dans la seringue et remplacer l'aiguille non pointue par l'aiguille à bout pointu destinée à l'administration (injection).**

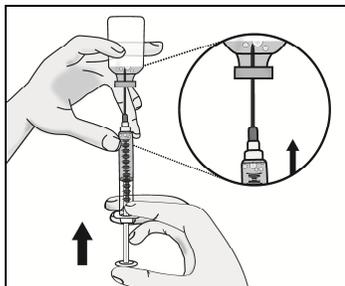


- Insérez l'aiguille au centre du bouchon en caoutchouc.
- Poussez sur le piston pour injecter l'air dans le flacon et gardez le piston enfoncé.

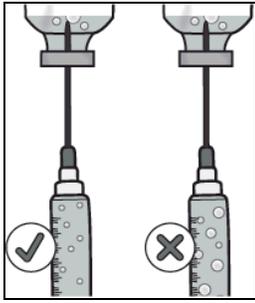


- Retournez lentement le flacon à l'envers en gardant l'aiguille et la seringue en place. Tirez sur le piston pour prélever la dose complète du flacon.

**Important :** Assurez-vous de garder la pointe de l'aiguille dans le liquide afin d'éviter d'aspirer de l'air en tirant sur le piston.



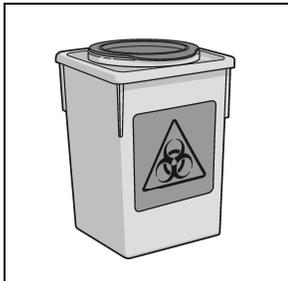
- Chassez les grosses bulles d'air en tapotant doucement la seringue du doigt jusqu'à ce que les bulles montent dans le haut de la seringue.
- Enfoncez doucement le piston pour permettre à l'air de retourner dans le flacon, jusqu'à ce que le médicament atteigne le haut de la seringue.



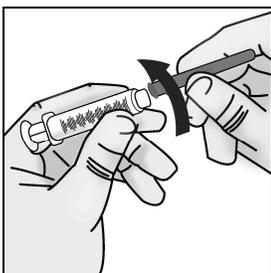
- Répétez ces étapes jusqu'à ce que les grosses bulles d'air soient éliminées.



- Sans retirer l'aiguille du flacon, dévissez l'aiguille de la seringue en tenant le collier de l'aiguille et en tournant la seringue dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Prenez soin de ne pas enfoncer le piston de la seringue, sinon le médicament sera éjecté.
- Retournez la seringue en faisant pointer l'extrémité vers le haut.



- Jetez le flacon sans en retirer l'aiguille dans un contenant pour objets pointus et tranchants.



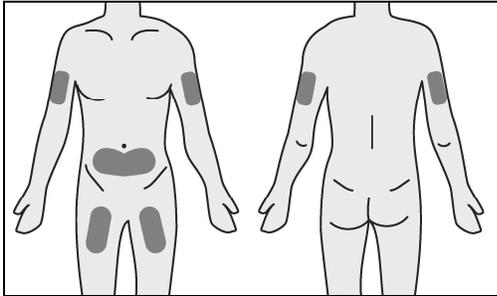
- Vissez l'aiguille de calibre 27 de ½ po destinée à l'administration (injection) sur la seringue.

**Important :** Ne retirez pas le capuchon de l'aiguille; il doit rester en place pendant que vous fixez l'aiguille à la seringue.

**N'utilisez pas** l'aiguille de prélèvement non pointue pour injecter TAKHZYRO car cela pourrait causer des blessures, incluant de la douleur et un saignement.

#### Étape 4 : Choisir et préparer le site d'injection.

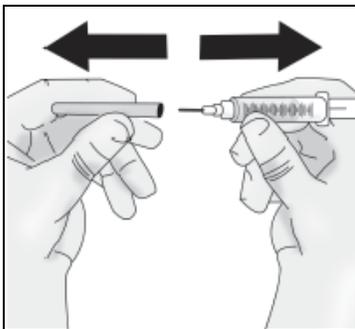
- Choisissez un site d'injection sur le ventre (abdomen), la cuisse ou la partie supérieure du bras.
- Nettoyez le site d'injection avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher complètement.



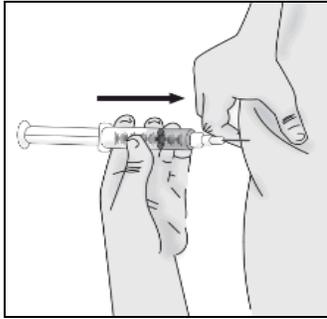
#### Important :

- Alternier entre les sites d'injection pour garder la peau saine.
- La zone choisie doit se trouver à au moins 5 cm (2 pouces) de toute cicatrice ou du nombril. Ne choisissez pas un endroit tuméfié, enflé ou douloureux.
- La face externe du haut du bras n'est pas recommandée pour l'auto-administration.
- TAKHZYRO doit être administré dans les 2 heures qui suivent la préparation de la seringue à la température ambiante. Une fois la seringue préparée, elle peut être réfrigérée (entre 2 et 8 °C) et doit être utilisée dans les 8 heures qui suivent. Retirer la seringue préparée du réfrigérateur pour la laisser tiédir à la température ambiante 15 minutes avant l'injection.

#### Étape 5 : Injecter TAKHZYRO.

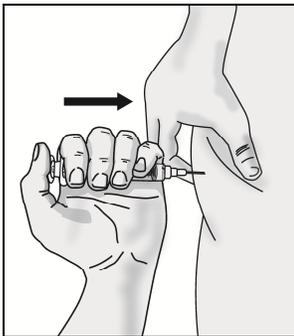


- Retirez le capuchon de l'aiguille en le tirant tout droit et en l'éloignant de la seringue sans toucher à l'aiguille. Ne tirez pas sur le piston. Ne touchez pas au bout de l'aiguille et ne le laissez pas entrer en contact avec une surface quelconque.

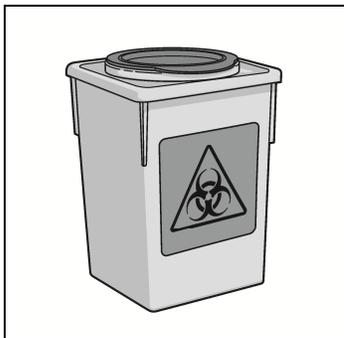


- Pincez doucement 1 pouce / 2,5 cm de peau dans la région nettoyée en vue de l'injection et insérez l'aiguille dans le pli ainsi formé.

**Important :** Assurez-vous d'injecter le médicament dans un espace sous-cutané qui n'est pas trop superficiel (couche de peau) ni trop profond (muscle).



- Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce qu'il ne reste plus de solution dans la seringue. Relâchez la peau et retirez doucement l'aiguille. Ne remettez pas le capuchon en place sur l'aiguille.



- Mettez l'aiguille de calibre 27 de ½ pouce destinée à l'administration (injection) et la seringue dans un contenant pour objets pointus et tranchants.

### Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose que vous devez vous administrer.

TAKHZYRO doit être administré au moyen d'une injection sous la peau (injection sous-cutanée). Vous-même ou un aidant pouvez procéder à cette injection.

### Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de TAKHZYRO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose de TAKHZYRO, vous devez vous administrer la dose oubliée dès que possible s'il reste au moins 10 jours avant la prochaine dose prévue. – ne vous injectez pas la dose oubliée en même temps que la prochaine dose prévue. Si vous n'êtes pas sûr du

moment où vous devez prendre TAKHZYRO après une dose manquée, demandez à votre professionnel de la santé.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TAKHZYRO?**

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires possibles de TAKHZYRO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Cessez de prendre TAKHZYRO et communiquez avec immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes d'allergie suivants après la prise de ce médicament. Bien qu'ils soient rares, les symptômes d'allergie peuvent être graves.

- Respiration sifflante d'apparition soudaine,
- Difficulté à respirer,
- Enflure des paupières, du visage ou des lèvres,
- Éruptions cutanées ou démangeaisons (surtout si elles touchent le corps entier),
- Sensation d'oppression dans la poitrine.

Les effets secondaires le plus souvent observés durant l'emploi de TAKHZYRO ont été les réactions au point d'injection incluant la douleur, la rougeur et une ecchymose, suivies de l'hypersensibilité, la myalgie (douleur musculaire), les étourdissements et l'éruption cutanée avec plaques surélevées/rougeurs cutanées.

Ne conduisez pas de véhicules ou ne faites pas fonctionner de machines si vous vous sentez étourdi après avoir pris TAKHZYRO.

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, dites-le à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

- Garder au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas agiter.
- Les flacons retirés du réfrigérateur doivent être gardés à une température de moins de 25 °C et utilisés dans un délai de 14 jours. Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être remis au réfrigérateur. La durée cumulée totale pendant laquelle le médicament est conservé à température ambiante ne doit pas dépasser 14 jours.
- Laisser le flacon dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés devraient être éliminés.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants de moins de 12 ans.

**Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur TAKHZYRO ou sur l'auto-administration :**

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui inclut les renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez la consulter en visitant le site Web de Santé Canada ([health-products.canada.ca/dpd-bdpp](http://health-products.canada.ca/dpd-bdpp)) ou le site Web du fabricant, [www.shirecanada.com/pm/fr/takhzyro.pdf](http://www.shirecanada.com/pm/fr/takhzyro.pdf), ou en composant le 1-800-268-2772.

Ce dépliant a été rédigé par :

Shire Pharma Canada ULC  
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800  
Toronto (Ontario) M5H 4E3

L'information contenue dans le présent feuillet était à jour en date de la dernière révision inscrite ci-dessous. Des renseignements plus récents pourraient être disponibles auprès du fabricant.

Dernière révision 19-SE-2018

TAKHZYRO est une marque de commerce ou une marque déposée de Dyax Corp., une filiale de Shire plc. SHIRE et le logo de Shire sont des marques de commerce ou des marques déposées de Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, une filiale de Shire plc.

© 2018 Shire Pharma Canada ULC. Tous droits réservés.