

## DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información que se necesita para utilizar TAKHZYRO™ de manera segura y efectiva. Consulte la información completa sobre la prescripción de TAKHZYRO™.

**Inyección de TAKHZYRO™ (lanadelumab-flyo), para uso subcutáneo.**

**Aprobación inicial de los EE. UU.: 2018.**

### -----INDICACIONES Y USO-----

TAKHZYRO es un inhibidor de la calicreína plasmática (anticuerpo monoclonal) indicado como profilaxis para prevenir los ataques de angioedema hereditario (hereditary angioedema, HAE) en pacientes de 12 años de edad y mayores. (1)

### -----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

**Únicamente para uso subcutáneo**

- Administre 300 mg cada 2 semanas. Se puede evaluar la posibilidad de administrar la dosis cada 4 semanas en algunos pacientes. (2.1)
- Los pacientes se pueden autoadministrar. (2.2)

### -----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

**Inyección:** Solución de 300 mg/2 ml (150 mg/ml) en un vial de dosis única. (3)

### -----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

### -----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

Se han observado reacciones de hipersensibilidad. En caso de una reacción de hipersensibilidad severa, discontinúe la administración de TAKHZYRO e inicie el tratamiento apropiado. (5.1)

### -----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones en el lugar de la inyección, infecciones en las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, sarpullido, mialgia, mareos y diarrea. (6.1)

### -----INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS-----

No se han realizado estudios para determinar las interacciones medicamentosas. (7)

**Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Dyax Corp. (una subsidiaria indirecta de propiedad absoluta de Shire plc). 1 800-828-2088 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**Véase la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.**

Revisado: 8/2018

## INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología

2.2 Administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

### 6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia de los ensayos clínicos

6.2 Inmunogenia

### 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Interacciones entre los medicamentos y los análisis de laboratorio

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

### 10 SOBREDOSIFICACIÓN

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 FORMA DE SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN SOBRE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES

\*No se incluyen las secciones ni las subsecciones omitidas de la información completa sobre la prescripción.

**INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN**

**1 INDICACIONES Y USO**

TAKHZYRO™ está indicado como profilaxis para prevenir los ataques de angioedema hereditario (HAE) en pacientes de 12 años de edad y mayores.

**2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

**2.1 Posología**

La dosis inicial recomendada es de 300 mg cada 2 semanas. Un intervalo de dosificación de 300 mg cada 4 semanas también es eficaz y se puede evaluar esta posibilidad si el paciente está bien controlado (p. ej., no sufre ataques) durante más de 6 meses.

**2.2 Administración**

TAKHZYRO se administra por vía subcutánea únicamente.

TAKHZYRO se presenta en una solución lista para usar en un vial de dosis única que no requiere reconstitución o disolución adicional para la administración. TAKHZYRO se proporciona como una solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla. No utilice el vial si parece estar decolorado o contiene partículas visibles. Evite agitar enérgicamente el vial.

TAKHZYRO está previsto para ser autoadministrado o administrado por un cuidador. El paciente o el cuidador deben ser capacitados por un profesional de cuidados de la salud. Saque el vial de TAKHZYRO del refrigerador 15 minutos antes de la inyección para permitir que alcance la temperatura ambiente.

Extraiga la dosis recetada de TAKHZYRO del vial con una aguja calibre 18 utilizando la técnica aséptica. Cambie la aguja de la jeringa por una aguja calibre 27, de ½ pulgadas u otra aguja apta para inyecciones subcutáneas. Inyecte TAKHZYRO por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Los pacientes deben inyectar la dosis completa según lo recetado por su médico. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tardó de 10 a 60 segundos en autoadministrarse TAKHZYRO.

TAKHZYRO se debe administrar en un plazo de 2 horas de haber preparado la jeringa dosificadora. Después de preparar la jeringa dosificadora, esta se puede refrigerar de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C) y se debe usar en un plazo de 8 horas.

Deseche el fármaco sobrante sin utilizar que quedó en el vial y la jeringa.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación y la administración de TAKHZYRO, consulte las Instrucciones de uso.

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

TAKHZYRO es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla en un vial de vidrio de dosis única. Inyección: Solución de 300 mg/2 ml (150 mg/ml)

**4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**5.1 Reacciones de hipersensibilidad**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad. En caso de una reacción de hipersensibilidad severa, discontinue la administración de TAKHZYRO e inicie el tratamiento apropiado.

**6 REACCIONES ADVERSAS**

**6.1 Experiencia de los ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de TAKHZYRO se basa principalmente en un estudio de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo (Ensayo 1) en 125 pacientes con HAE tipo I o II. Los pacientes elegibles también podían participar en un estudio de extensión abierto (Ensayo 2) de hasta 130 semanas. En el Ensayo 1, un total de 84 pacientes con HAE de 12 años y mayores recibieron al menos una dosis de TAKHZYRO. En general, el 70 % de los pacientes eran mujeres y el 90 % de los pacientes eran caucásicos, con una edad media de 41 años. La proporción de pacientes que discontinuaron de manera anticipada el fármaco del estudio debido a eventos adversos fue de 1.2 % en pacientes tratados con TAKHZYRO y 4.9 % en pacientes tratados con placebo. No se produjeron muertes en el ensayo.

El perfil de seguridad de TAKHZYRO fue, en general, similar en todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, sexo y región geográfica.

La **Tabla 1** muestra las reacciones adversas que ocurrieron en el ≥10 % de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento con TAKHZYRO y que también ocurrieron en una tasa más alta que en el grupo de tratamiento con placebo en el Ensayo 1.

**Tabla 1 Reacciones adversas observadas en el ≥10 % de los pacientes tratados con TAKHZYRO en el Ensayo 1**

Reacciones adversas	Placebo (N=41)	TAKHZYRO				Total (N=84)
		150 mg c/4 sem. (N=28)	300 mg c/4 sem. (N=29)	300 mg c/2 sem. (N=27)		
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>a</sup>	14 (34)	16 (57)	13 (45)	15 (56)	44 (52)	
Infección en las vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	13 (32)	3 (11)	9 (31)	12 (44)	24 (29)	
Dolor de cabeza <sup>c</sup>	9 (22)	3 (11)	6 (21)	9 (33)	18 (21)	
Erupción <sup>d</sup>	2 (5)	2 (7)	3 (10)	1 (4)	6 (7)	
Mialgia	0	1 (4)	0	3 (11)	4 (5)	
Mareos	0	1 (4)	3 (10)	1 (4)	5 (6)	
Diarrea	2 (5)	3 (11)	0	1 (4)	4 (5)	

N= cantidad de pacientes; n= cantidad de pacientes que experimentaron el evento; c/2 sem. = cada 2 semanas; c/4 sem. = cada 4 semanas

<sup>a</sup> Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen: dolor, eritema, moretones, hematoma, hemorragia, prurito, hinchazón, induración, parestesia, reacción, sensación de calor, edema y sarpullido.

<sup>b</sup> Incluye infección en las vías respiratorias superiores, infección viral en las vías respiratorias superiores.

<sup>c</sup> Incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza sinusal.

<sup>d</sup> Incluye erupción, erupción maculopapular, erupción eritematosa.

Las reacciones en el lugar de la inyección consistieron principalmente en dolor, eritema y moretones en el lugar de la inyección. No hubo ninguna diferencia significativa en las reacciones en el lugar de la inyección con la autoadministración.

*Reacciones adversas menos frecuentes*

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una mayor incidencia en los pacientes tratados con TAKHZYRO en comparación con los pacientes tratados con placebo incluyen la hipersensibilidad (1 % vs. 0 %), aumento de la aspartato transaminasa (2 % vs. 0 %) y aumento de la alanina transaminasa (2 % vs. 0 %).

Los datos de seguridad del estudio de extensión abierto en curso, en el que participan 109 sujetos transferidos del Ensayo 1 y 103 pacientes no transferidos con HAE, coinciden con los datos de seguridad controlados del Ensayo 1.

Anormalidades de laboratorio

*Aumentos de transaminasas*

Durante el período de tratamiento controlado con placebo del Ensayo 1, la cantidad de pacientes tratados con TAKHZYRO que presentaban niveles máximos de transaminasa (ALT o AST) >8, >5, o >3 veces por encima del límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) fue 1 (1.2 %), 0 (0 %) o 3 (3.6 %) respectivamente, en comparación con 0 en los pacientes tratados con placebo. Estos aumentos de las transaminasas fueron asintomáticos y transitorios. Ningún paciente tuvo un aumento de la bilirrubina total >2 veces por encima del ULN. Un paciente tratado con TAKHZYRO interrumpió de forma permanente el tratamiento debido a un aumento de las transaminasas (4.1 veces por encima del ULN de AST). Ninguno de los pacientes informó reacciones adversas graves debido al aumento de transaminasas.

**6.2 Inmunogenia**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenia. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluso de un anticuerpo neutralizador) en una evaluación puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología de la evaluación, el manejo de muestras, el tiempo de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en lanadelumab-flyo en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos puede ser confusa.

En el Ensayo 1, 10 (12 %) pacientes tratados con lanadelumab-flyo y 2 (5 %) pacientes tratados con placebo tuvieron al menos 1 muestra positiva para anticuerpos antifármaco (anti-drug antibody, ADA) durante el período de tratamiento; la titulación de anticuerpos fue baja (rango: 20 a 1280). La respuesta de ADA observada fue transitoria en 2/10 pacientes tratados con lanadelumab-flyo y 1/2 pacientes tratados con placebo. Se observaron anticuerpos de baja titulación preexistentes en 3 pacientes tratados con lanadelumab-flyo y 1 paciente tratado con placebo con ADA. A dos pacientes que recibieron 150 mg c/4 sem. se le clasificaron los anticuerpos de baja titulación como anticuerpos neutralizantes.

El desarrollo de los ADA, incluidos los anticuerpos neutralizantes contra lanadelumab-flyo, no pareció afectar de manera adversa la farmacocinética (PK), la farmacodinámica (PD), la seguridad o la respuesta clínica.

**7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se han realizado estudios para determinar las interacciones medicamentosas (consulte Farmacología clínica [12.3]).

**7.1 Interacciones entre los medicamentos y los análisis de laboratorio**

*Pruebas de coagulación*

TAKHZYRO puede aumentar el tiempo parcial de tromboplastina activado (activated partial thromboplastin time, aPTT) debido a una interacción de TAKHZYRO con el ensayo de aPTT. Los reactivos utilizados en la prueba de laboratorio de aPTT inician la coagulación intrínseca a través de la activación de calicreína plasmática en el sistema de contacto. La inhibición de la calicreína plasmática producida por TAKHZYRO puede aumentar el aPTT en este ensayo. En el Ensayo 1, se observó la prolongación del aPTT (>1 vez por encima del ULN) en uno o más puntos temporales en 3, 9 y 11 pacientes tratados con 150 mg de TAKHZYRO c/4 sem., 300 mg c/4 sem. y 300 mg c/2 sem., respectivamente, en comparación con 5 pacientes tratados con placebo. Solo un paciente del grupo de tratamiento con 300 mg c/2 sem. experimentó una prolongación transitoria del aPTT  $\geq 1.5$  veces por encima del ULN, lo que se confundió con la terapia con heparina en curso. Ninguno de los aumentos del aPTT en los pacientes tratados con TAKHZYRO estuvo asociado con eventos adversos de sangrado anormal. No hubo diferencias en los valores del índice internacional normalizado (international normalized ratio, INR) entre los grupos de tratamiento.

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**8.1 Embarazo**

*Resumen de riesgos*

No hay datos disponibles sobre el uso de TAKHZYRO en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado con el fármaco. Los anticuerpos monoclonales como lanadelumab-flyo se transportan a través de la placenta durante el tercer trimestre de embarazo; por lo tanto, los posibles efectos sobre el feto son propensos a ser mayores durante el tercer trimestre de embarazo. Un estudio optimizado del desarrollo prenatal y posnatal (enhanced pre-and postnatal development, ePPND) realizado en monas preñadas en dosis que dieron lugar a exposiciones hasta 33 veces mayores a la exposición alcanzada (según el área bajo la curva [area under the curve, AUC]) en la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) no reveló evidencia de daño al feto en desarrollo.

Se desconoce el riesgo de malformaciones congénitas graves y abortos espontáneos en la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de malformaciones congénitas graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

*Datos*

*Datos en animales*

En el estudio del ePPND, las monas cynomolgus preñadas recibieron una dosis subcutánea de lanadelumab-flyo una vez por semana, que dio lugar a exposiciones hasta 33 veces mayores a la exposición en la MRHD (según el AUC con dosis subcutáneas a la madre de hasta 50 mg/kg/semana) desde el día de gestación 20, al comienzo de la organogénesis, hasta el parto. No hubo efectos relacionados con el lanadelumab-flyo en la continuación del embarazo o el parto. El tratamiento de las madres con lanadelumab-flyo no tuvo efectos en el desarrollo embrionario y fetal, la supervivencia, el crecimiento, o el desarrollo posnatal de las crías hasta los 3 meses de edad. El lanadelumab-flyo atravesó la placenta en las monas. Las crías fueron expuestas al lanadelumab-flyo en aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática materna hasta el día posnatal 21 (PND 21). Las concentraciones de lanadelumab-flyo fueron aproximadamente equivalentes en el plasma de las madres y las crías en el PND 90.

**8.2 Lactancia**

*Resumen de riesgos*

No hay información con respecto a la presencia del lanadelumab-flyo en la leche materna, sus efectos en el lactante o sus efectos en la producción de leche. El lanadelumab-flyo fue detectado en la leche de monas cynomolgus que amamantaban en aproximadamente el 0.2 % de la concentración plasmática materna. Los beneficios a la salud y al desarrollo de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de TAKHZYRO que tenga la madre y cualquier posible efecto adverso que TAKHZYRO pueda tener para el bebé que se amamante o de la afección materna subyacente.

*Datos*

*Datos en animales*

La información farmacocinética disponible sobre monas cynomolgus no ha demostrado excreción de lanadelumab-flyo en la leche en aproximadamente el 0.2 % del nivel plasmático materno.

**8.4 Uso pediátrico**

La seguridad y la eficacia de TAKHZYRO fueron evaluadas en un subgrupo de pacientes (N=10) de 12 a <18 años de edad en el Ensayo 1. Los resultados de los análisis del subgrupo por edad fueron congruentes con los resultados generales del estudio (*consulte Reacciones adversas [6.1], Farmacología clínica [12.3] y Ensayos clínicos [14]*). Otros 13 pacientes adolescentes de 12 a <18 años de edad fueron inscritos en el estudio de extensión abierto. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TAKHZYRO en pacientes pediátricos <12 años de edad.

**8.5 Uso geriátrico**

La seguridad y la eficacia de TAKHZYRO fueron evaluadas en un subgrupo de pacientes (N=5) de  $\geq 65$  años de edad en el Ensayo 1. Los resultados de los análisis del subgrupo por

edad fueron congruentes con los resultados generales del estudio (*consulte Reacciones adversas [6.1], Farmacología clínica [12.3] y Ensayos clínicos [14]*).

**10 SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay experiencia clínica con sobredosificación de TAKHZYRO.

**11 DESCRIPCIÓN**

Lanadelumab-flyo es un anticuerpo monoclonal, no derivado del plasma, recombinante, completamente humano (IgG1/ $\kappa$  de cadena ligera) que se produce en las células de ovario de hámster chino (Chinese Hamster Ovary, CHO). En función de la secuencia de aminoácidos, el peso molecular del lanadelumab-flyo no glicosilado es de 146 kDa. El peso molecular calculado de la cadena ligera completamente reducida es de 23 kDa. El peso molecular calculado de la cadena pesada completamente reducida y no glicosilada es de 49 kDa.

La inyección de TAKHZYRO (lanadelumab-flyo) es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla para uso subcutáneo. Cada ml de la solución de TAKHZYRO lista para usar contiene 150 mg de lanadelumab-flyo, ácido cítrico monohidrato (4.1 mg), L-histidina (7.8 mg), polisorbato 80 (0.1 mg), cloruro de sodio (5.3 mg), fosfato de sodio dibásico dihidrato (5.3 mg) y agua para inyección, USP. La solución tiene un pH de aproximadamente 6.0 y una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg.

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**12.1 Mecanismo de acción**

El lanadelumab-flyo es un anticuerpo monoclonal completamente humano (IgG1/ $\kappa$  de cadena ligera) que se une a la calicreína plasmática e inhibe su actividad proteolítica. La calicreína plasmática es una proteasa que degrada el quinínogeno de alto peso molecular (high-molecular-weight-kininogen, HMWK) para producir escisión del HMWK (cleaved HMWK, cHMWK) y bradiquinina, un vasodilatador potente que aumenta la permeabilidad vascular, lo que provoca la hinchazón y el dolor asociado con el HAE. En los pacientes con HAE, debido a la deficiencia o la disfunción del inhibidor de C1 (C1-INH), la regulación normal de la actividad de la calicreína plasmática no está presente, lo que provoca aumentos descontrolados de la actividad de la calicreína plasmática y esto genera los ataques de angioedema. El lanadelumab-flyo disminuye la actividad de la calicreína plasmática para controlar el exceso de producción de bradiquinina en pacientes con HAE.

**12.2 Farmacodinámica**

Se demostró la inhibición dependiente de la concentración de la calicreína plasmática, medida según la reducción de los niveles de cHMWK, tras la administración subcutánea de 150 mg de TAKHZYRO c/4 sem., 300 mg c/4 sem. o 300 mg c/2 sem. en pacientes con HAE. TAKHZYRO no prolongó el intervalo QT/QTc.

**12.3 Farmacocinética**

Después de la administración subcutánea, la farmacocinética del lanadelumab-flyo fue aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéuticas en pacientes con HAE (Tabla 2). Las propiedades y la exposición farmacocinética (equilibrio estacionario) del lanadelumab-flyo en pacientes con HAE, después de la administración subcutánea de 150 mg c/4 sem., 300 mg c/4 sem. y 300 mg c/2 sem., se proporcionan en la **Tabla 2**. Después de la administración subcutánea de TAKHZYRO, los niveles pico en las concentraciones plasmáticas se alcanzaron dentro de los 5 días y la vida media de eliminación terminal es de ~2 semanas. El tiempo previsto para alcanzar la concentración de equilibrio estacionario fue de aproximadamente 70 días. En equilibrio estacionario, el cociente de acumulación promedio es de aproximadamente 1.44, 1.42 y 2.43 para el régimen de dosificación de 150 mg c/4 sem., 300 mg c/4 sem. y 300 mg c/2 sem., respectivamente.

**Tabla 2 Parámetros farmacocinéticos promedio (SD) del lanadelumab-flyo después de la administración subcutánea (Ensayo 1)**

Parámetros farmacocinéticos	Lanadelumab-flyo		
	150 mg c/4 sem. (N=28)	300 mg c/4 sem. (N=29)	300 mg c/2 sem. (N=27)
CL/F (L/día)	0.667 (0.162)	0.742 (0.239)	0.809 (0.370)
Vc/F (L)	14.1 (2.93)	14.9 (4.45)	16.6 (4.79)
AUC <sub>tau,ee</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{día}/\text{ml}$ )	233 (56.6)	441 (137)	408 (138)
C <sub>máx,ee</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	12.0 (3.01)	23.3 (7.94)	34.4 (11.2)
C <sub>mín,ee</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	4.81 (1.40)	8.77 (2.80)	25.4 (9.18)
t <sub>máx</sub> (día)	5.17 (1.09)	5.17 (1.12)	4.11 (0.377)
t <sub>1/2</sub> (día)	14.9 (2.00)	14.2 (1.89)	15.0 (2.48)

CL/F: depuración aparente, Vc/F: volumen de distribución aparente, AUC<sub>tau,ee</sub>: área bajo la curva durante el intervalo de dosificación en equilibrio estacionario, C<sub>máx,ee</sub>: concentración máxima en equilibrio estacionario, C<sub>mín,ee</sub>: concentración mínima en equilibrio estacionario, T<sub>máx</sub>: tiempo hasta la concentración máxima, t<sub>1/2</sub> vida media de eliminación terminal.

**Poblaciones específicas**

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la edad, el sexo y la raza no influyeron significativamente en la farmacocinética del lanadelumab-flyo después de hacer las correcciones de peso corporal. El peso corporal se identificó como una covariable importante que describe la variabilidad de la depuración y el volumen de distribución, lo que provoca una mayor exposición (AUC y C<sub>máx</sub>) en pacientes más ligeros. Sin embargo, esta diferencia no se considera clínicamente relevante y no se recomienda realizar ajustes de dosis para ninguna de estas características demográficas.

**Población pediátrica**

En función de los análisis de farmacocinética (PK) poblacional, el promedio de (±SD) AUC<sub>0-24h</sub> de lanadelumab-flyo fue de 629 (204) µg\* día/ml después de la administración SC de 300 mg de TAKHZYRO cada 2 semanas en pacientes pediátricos de entre 12 años y menos de 18 años de edad. Esto es aproximadamente un 37 % más alto que el AUC<sub>0-24h</sub> promedio en pacientes adultos (460 µg\* día/ml) que se encuentran bajo el mismo régimen de dosificación, debido al peso corporal más bajo de los pacientes pediátricos.

**Disfunción renal**

No se han realizado estudios específicos para evaluar la PK del lanadelumab-flyo en pacientes con disfunción renal. En función del análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal (tasa de filtración glomerular [TFG] estimada: de 60 a 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, [leve, N=98] y de 30 a 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, [moderada, N=9]) no tuvo ningún efecto en la depuración o el volumen de distribución de lanadelumab-flyo.

**Medicamentos concomitantes**

El uso de medicamentos analgésicos, antibacterianos, antihistamínicos, antiinflamatorios y antirreumáticos no tuvo ningún efecto en la depuración y el volumen de distribución de lanadelumab-flyo.

En el caso de los ataques de HAE irruptivos, el uso de medicamentos de rescate como el C1-INH derivado del plasma y recombinante, el icatibant o la ecalantida no tuvo efectos sobre la depuración y el volumen de distribución de lanadelumab-flyo.

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

**13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de fertilidad**

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinógeno del lanadelumab-flyo. La bibliografía publicada sostiene que la bradiquinina, que se encuentra elevada en el HAE, como una molécula protumorigénica. Sin embargo, actualmente se desconoce el riesgo de neoplasia maligna en seres humanos por un anticuerpo que inhibe la actividad de la caliceína plasmática, como el lanadelumab-flyo, lo que disminuye los niveles de la bradiquinina.

La fertilidad femenina y masculina no se vieron afectadas ya que no se observaron hallazgos histopatológicos adversos en los órganos reproductivos de monos cynomolgus sexualmente maduros que recibieron lanadelumab-flyo durante 13 semanas mediante dosis subcutáneas de hasta 50 mg/kg/semana (lo que provocó una exposición, aproximadamente, 22 veces mayor a la exposición de la MRHD, según el AUC).

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

**Ensayo 1 (NCT02586805)**

Se demostró la eficacia de TAKHZYRO para la prevención de los ataques de angioedema en pacientes a partir de 12 años de edad con HAE tipo I o II en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos (Ensayo 1).

El estudio incluyó a 125 pacientes adultos y adolescentes con HAE tipo I o II que experimentaron al menos un ataque confirmado por un investigador por 4 semanas durante el período de preinclusión. Los pacientes fueron designados aleatoriamente a 1 de los 4 grupos de tratamiento paralelo, y estratificados de acuerdo a la tasa de ataque de inicio, en una proporción de 3:2:2:2 (placebo, 150 mg de lanadelumab-flyo c/4 sem., 300 mg de lanadelumab-flyo c/4 sem., o 300 mg de lanadelumab-flyo c/2 sem. mediante inyección subcutánea) durante el período de tratamiento de 26 semanas. Los pacientes ≥de 18 años de edad debieron discontinuar otros medicamentos profilácticos del HAE antes de ingresar al estudio; sin embargo, a todos los pacientes se les permitió el uso de medicamentos de rescate para el tratamiento de ataques de HAE irruptivos.

En general, el 90 % de los pacientes tenía HAE tipo I. Se informaron antecedentes de ataques de angioedema laríngeo en el 65 % de los pacientes y el 56 % recibía profilaxis a largo plazo antes de ingresar al estudio.

Durante el período de preinclusión del estudio, se observaron tasas de ataque de ≥3 ataques/mes en el 52 % de los pacientes en general.

Todos los grupos de tratamiento con TAKHZYRO mostraron reducciones clínicamente significativas y estadísticamente importantes en el promedio de la tasa de ataques de HAE en comparación con los grupos de placebo en todos los criterios de valoración primarios y secundarios de la población con intención de tratar (Intent-to-Treat, ITT), tal como se muestra en la **Tabla 3**.

<b>Tabla 3 Resultados de las mediciones de eficacia primarias y secundarias en la población ITT</b>				
<b>Estadísticas del criterio de valoración</b>	<b>Placebo (N=41)</b>	<b>TAKHZYRO</b>		
		<b>150 mg c/4 sem. (N=28)</b>	<b>300 mg c/4 sem. (N=29)</b>	<b>300 mg c/2 sem. (N=27)</b>
<b>Cantidad de ataques de HAE desde el Día 0 hasta el Día 182<sup>a</sup></b>				
Promedio de MC (CI al 95 %) de la tasa de ataques mensuales <sup>b</sup>	1.97 (1.64, 2.36)	0.48 (0.31, 0.73)	0.53 (0.36, 0.77)	0.26 (0.14, 0.46)
% de reducción en relación con el placebo (CI al 95 %) <sup>c</sup>		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
Valores p ajustados <sup>d</sup>		<0.001	<0.001	<0.001
<b>Cantidad de ataques de HAE que requirieron tratamiento agudo desde el Día 0 hasta el Día 182</b>				
Promedio de MC (CI al 95 %) de la tasa de ataques mensuales <sup>b</sup>	1.64 (1.34, 2.00)	0.31 (0.18, 0.53)	0.42 (0.28, 0.65)	0.21 (0.11, 0.40)
% de reducción en relación con el placebo (CI al 95 %) <sup>c</sup>		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
Valores p ajustados <sup>d</sup>		<0.001	<0.001	<0.001
<b>Cantidad de ataques de HAE moderados o graves desde el Día 0 hasta el Día 182</b>				
Promedio de MC (CI al 95 %) de la tasa de ataques mensuales <sup>b</sup>	1.22 (0.97, 1.52)	0.36 (0.22, 0.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.20 (0.11, 0.39)
% de reducción en relación con el placebo (CI al 95 %) <sup>c</sup>		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
Valores p ajustados <sup>d</sup>		<0.001	<0.001	<0.001

CI = intervalo de confianza; SD = desviación estándar; MC = mínimos cuadrados.  
 Nota: Los resultados se obtuvieron de un modelo de regresión de Poisson que explica la sobredispersión con efectos fijos para la tasa de ataques por grupo de tratamiento (categórica) e inicial normalizada (continua), y el logaritmo de tiempo en días de cada paciente se observó durante el período de tratamiento como una variable de compensación en el modelo.

<sup>a</sup> Criterio de valoración primario de eficacia.

<sup>b</sup> Tasa de ataques de HAE durante el período de tratamiento basado en el modelo (ataques/4 semanas).

<sup>c</sup> Calculado como una proporción de la tasa de ataques de HAE durante el período de tratamiento basado en el modelo (lanadelumab/placebo) menos 1, multiplicado por 100.

<sup>d</sup> Valores de p ajustados para múltiples pruebas.

El promedio de reducción de la tasa de ataques de HAE fue sistemáticamente más alto en los grupos de tratamiento con TAKHZYRO en comparación con los grupos tratados con placebo, independientemente de los antecedentes iniciales de profilaxis a largo plazo, los ataques laríngeos o la tasa de ataque durante el período de preinclusión.

Los criterios de valoración exploratorios predefinidos adicionales incluyeron el porcentaje de pacientes que no sufrieron ataques durante todo el período de tratamiento de 26 semanas y el porcentaje de pacientes que alcanzaron reducciones de umbral (≥50 %, ≥70 %, ≥90 %) en las tasas de ataques de HAE en comparación con la preinclusión durante el período de tratamiento de 26 semanas. Se observó una ≥reducción del 50 % en la tasa de ataques de HAE en el 100 % de los pacientes que recibían 300 mg c/2 sem. o c/4 sem. y en el 89 % de los pacientes que recibían 150 mg c/4 sem. en comparación con el 32 % de los pacientes que recibían placebo. Se observó una ≥reducción del 70 % en la tasa de ataques de HAE en el 89 %, el 76 % y el 79 % de los pacientes que recibían 300 mg c/2 sem., 300 mg c/4 sem. y 150 mg c/4 sem., respectivamente, en comparación con el 10 % de los pacientes que recibían placebo. Se observó una ≥reducción del 90 % en la tasa de ataques de HAE en el 67 %, el 55 % y el 64 % de los pacientes que recibían 300 mg c/2 sem., 300 mg c/4 sem. y 150 mg c/4 sem., respectivamente, en comparación con el 5 % de los pacientes que recibían placebo.

El porcentaje de pacientes que no sufrió ataques durante todo el período de tratamiento de 26 semanas fue del 44 %, el 31 % y el 39 % en los grupos que recibían 300 mg c/2 sem., 300 mg c/4 sem. y 150 mg c/4 sem., respectivamente, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibían placebo.

Ensayo 2 (NCT02741596)

Los pacientes que completaron el Ensayo 1 eran elegibles para ser transferidos a un estudio abierto de extensión. Los pacientes transferidos, independientemente del grupo de aleatorización del Ensayo 1, recibieron una dosis única de 300 mg de TAKHZYRO cuando ingresaron en el estudio y se les hizo un seguimiento hasta que ocurrió el primer ataque de HAE. Todos los criterios de valoración de eficacia fueron exploratorios en este estudio no cegado y sin controles. En la semana 4 posterior a la dosis, aproximadamente el 80 % de los pacientes que habían estado en el grupo de tratamiento que recibía 300 mg c/2 sem. (N=25) en el Ensayo 1 continuaron sin sufrir ataques. Después del primer ataque de HAE, todos los pacientes recibieron tratamiento abierto con 300 mg de TAKHZYRO c/2 sem.

**16 FORMA DE SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO**

Cómo se suministra

- La inyección de TAKHZYRO (lanadelumab-flyo) es una solución lista para usar, de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a ligeramente amarilla que se suministra en una caja que contiene un vial de vidrio de dosis única con un tapón de goma de clorobutilo, una cápsula de aluminio con borde plegado y una tapa abre fácil de polipropileno.
- NDC 47783-644-01: vial de 300 mg/2 ml (150 mg/ml)

Almacenamiento y manejo

- Mantenga los viales refrigerados entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C).
- No los congele. No los agite.
- Mantenga el vial en la caja original para protegerlo de la luz.

**17 INFORMACIÓN SOBRE ORIENTACIÓN PARA PACIENTES**

Recomiende al paciente que lea las etiquetas para pacientes aprobadas por la FDA (Información para el paciente e instrucciones de uso).

Informe a los pacientes los riesgos y los beneficios de TAKHZYRO antes de recetarlos o administrarlos.

**Hipersensibilidad**

Recomiende a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

**Autoadministración:**

- Asegúrese de que el paciente/cuidador reciba instrucciones claras y capacitación sobre la administración subcutánea y que haya demostrado la capacidad de administrar una inyección subcutánea.
- Enseñe a los pacientes o los cuidadores la técnica para desechar agujas y jeringas de manera adecuada y adviértales que estos elementos no se deben volver a utilizar. Enseñe a los pacientes a desechar las agujas y las jeringas usadas en un recipiente para objetos punzantes.

Para obtener más información, visite [www.TAKHZYRO.com](http://www.TAKHZYRO.com)

Fabricado por:

Dyax Corp.

300 Shire Way

Lexington, MA 02421

N.º de licencia de los EE. UU. 1789

TAKHZYRO™ es una marca comercial o una marca comercial registrada de Dyax Corp., una subsidiaria indirecta, de propiedad absoluta de Shire plc. SHIRE y el logotipo de Shire son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited o sus afiliadas.

©2018 Shire. Todos los derechos reservados.

S45301 02/19

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**TAKHZYRO™ (tak-ZYE-roe)**  
**(lanadelumab-flyo)**  
**inyección, para uso subcutáneo**

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a utilizar TAKHZYRO y cada vez que vuelva a surtirlo. Es posible que haya información nueva. Esta información no sustituye la consulta con su proveedor de atención médica sobre su afección médica o su tratamiento.

**¿Qué es TAKHZYRO?**

TAKHZYRO es un medicamento de venta con receta que se utiliza para prevenir los ataques de angioedema hereditario (HAE) en personas de 12 años de edad y mayores. Se desconoce si TAKHZYRO es seguro y eficaz en niños menores de 12 años.

**Antes de utilizar TAKHZYRO, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluido si usted:**

- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si TAKHZYRO puede dañar al bebé en gestación.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si TAKHZYRO pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera para alimentar a su bebé mientras usa TAKHZYRO.

**Informe su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos de venta con receta, los medicamentos de venta libre, las vitaminas o los suplementos a base de hierbas.

**¿Cómo debo usar TAKHZYRO?**

- Consulte las “Instrucciones de uso” detalladas que vienen con este folleto informativo para el paciente acerca de la manera adecuada para preparar e inyectar TAKHZYRO.
- Utilice TAKHZYRO exactamente como su proveedor de atención médica le indicó.
- TAKHZYRO se administra mediante una inyección debajo de la piel (subcutáneas) que se puede colocar usted o un cuidador.
- Su proveedor de atención médica debe mostrarle a usted o su cuidador cómo preparar e inyectar la dosis de TAKHZYRO antes de que se inyecte por primera vez.
- **No** intente inyectar TAKHZYRO a menos que su proveedor de atención médica lo haya capacitado.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TAKHZYRO?**

**TAKHZYRO puede provocar efectos secundarios graves, que incluyen reacciones alérgicas.** Pueden ocurrir reacciones alérgicas con TAKHZYRO. Llame a su proveedor de atención médica o busque ayuda de emergencia de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- sibilancia
- desmayos
- dificultad para respirar
- sarpullido
- opresión en el pecho
- urticaria
- ritmo cardíaco acelerado

Los efectos secundarios más frecuentes de TAKHZYRO son:

- reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento y moretones)
- infecciones de las vías respiratorias superiores
- dolor de cabeza

Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que lo preocupa o que no desaparece. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TAKHZYRO. Para obtener más información, pregunte a su proveedor de atención médica o su farmacéutico.

Llame a su médico para obtener consejos médicos sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

**Información general sobre el uso seguro y efectivo de TAKHZYRO**

Los medicamentos a veces se recetan para fines que no son los mencionados en el folleto informativo para el paciente. No use TAKHZYRO para una afección para la cual no se haya recetado. No administre TAKHZYRO a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Podría provocarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o su proveedor de atención médica información sobre TAKHZYRO escrita para profesionales de la salud a su farmacéutico o su proveedor de atención médica.

**¿Cuáles son los ingredientes de TAKHZYRO?**

**Ingrediente activo:** lanadelumab

**Ingredientes inactivos:** ácido cítrico monohidrato, L-histidina, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico dihidrato y agua para inyección.

Fabricado por: Dyax Corp., 300 Shire Way, Lexington, MA 02421

N.º de licencia de los EE. UU. 1789

TAKHZYRO™ es una marca comercial o una marca comercial registrada de Dyax Corp., una subsidiaria indirecta, de propiedad absoluta de Shire plc. SHIRE y el logotipo de Shire son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited o sus afiliadas.

©2018 Shire. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite [www.TAKHZYRO.com](http://www.TAKHZYRO.com) o llame al 1-800-828-2088.

**INSTRUCCIONES DE USO**  
**TAKHZYRO™ (tak-ZYE-roe)**  
 (lanadelumab-filyo)  
 inyección, para uso subcutáneo

Asegúrese de leer, comprender y seguir las Instrucciones de uso antes de inyectar TAKHZYRO. **Un proveedor de atención médica debe mostrarle cómo preparar e inyectar TAKHZYRO de manera adecuada antes de usarlo por primera vez.** Si tiene alguna pregunta, contacte a su proveedor de atención médica.

**Información importante:**

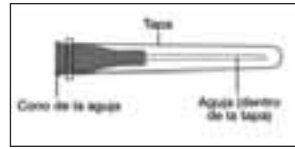
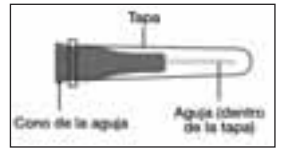
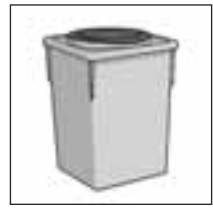
- TAKHZYRO es una solución lista para usar que se inyecta debajo de la piel (subcutánea). Se presenta en un vial de vidrio de dosis única.
- Su proveedor de atención médica le prescribirá la dosis que debe recibir.
- Solo utilice las jeringas, las agujas para transferencia y las agujas para inyección que su proveedor de atención médica le haya recetado.
- Utilice las jeringas, las agujas para transferencia y las agujas para inyección solamente 1 vez. Deseche (bote) todas las jeringas y las agujas usadas.

**Cómo almacenar TAKHZYRO:**

- Almacene TAKHZYRO en el refrigerador a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C). **No** lo congele.
- Almacene TAKHZYRO en la caja original para proteger al vial de la luz.
- **No** agite TAKHZYRO.
- **Mantenga TAKHZYRO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**



**Elementos necesarios para la inyección de TAKHZYRO**


	1 vial que contenga TAKHZYRO
	Instrucciones de uso de TAKHZYRO
	2 toallitas con alcohol
	1 jeringa vacía de 3 ml

	Aguja para transferencia de 18 G (aguja más larga) <b>No</b> utilice la aguja para transferencia para inyectar TAKHZYRO.
	Aguja para inyección de 27 G ½ pulgadas (aguja más corta) <b>No</b> utilice la aguja para inyección para extraer TAKHZYRO del vial.
	Recipiente para desechar objetos punzantes. Consulte el "PASO 6" al final de estas Instrucciones de uso.


**PASO 1: Prepárese para la inyección**


- Reúna todos los suministros y colóquelos en una superficie de trabajo plana y bien iluminada.
- Saque el vial del refrigerador 15 minutos antes de utilizarlo y permítale que alcance temperatura ambiente antes de preparar una inyección.
- Verifique la fecha de vencimiento en la caja y la etiqueta del vial de TAKHZYRO. **No** lo utilice si ya ha vencido.
- Verifique si los suministros están dañados. **No** los utilice si parecen estar dañados.
- Limpie el área de trabajo y lávese las manos antes de preparar la dosis. **No** toque ninguna superficie o parte del cuerpo, en especial la cara, después de lavarse las manos antes de la inyección.
- Retire el vial del envase. **No** utilice el vial si falta el envoltorio de plástico.

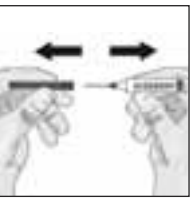
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gire suavemente el vial hacia abajo (inviértalo) de 3 a 5 veces para mezclar el medicamento. <b>No</b> lo agite para evitar la formación de espuma.</li> <li>○ Observe el medicamento en el vial para ver si contiene partículas visibles o ha cambiado de color. El medicamento debe ser de transparente a ligeramente amarillo. <b>No</b> lo utilice si observa partículas o un cambio en el color.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center; margin-top: 10px;"> <p><b>Importante: No lo agite.</b></p> </div>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Retire el envoltorio de plástico del vial. <b>No</b> retire el tapón de goma del vial del medicamento.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Coloque el vial sobre una superficie plana. Limpie el tapón de goma del vial con un paño con alcohol y déjelo secar completamente.</li> </ul>
---	--

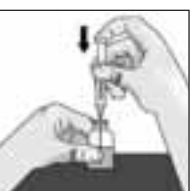
**PASO 2: Coloque la aguja para transferencia en la jeringa**

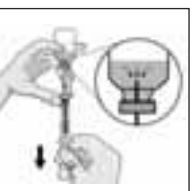
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enrosque la aguja para transferencia de 18 G a la jeringa de 3 ml.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Importante:</b> No quite la tapa de la aguja para transferencia cuando se coloca la aguja en la jeringa.</p> </div>
---	---


	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tire el émbolo hacia atrás para llenar la jeringa con aire equivalente a la cantidad de medicamento en el vial.</li> </ul>
---	---

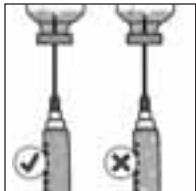
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sostenga el cuerpo de la jeringa con una mano y la tapa de la aguja para transferencia con la otra mano.</li> <li>○ Quite la tapa de la aguja para transferencia de la jeringa y manténgala lejos de su cuerpo. <b>No</b> tire del émbolo. Coloque la tapa de la aguja para transferencia sobre una superficie plana y limpia.</li> <li>○ <b>No toque</b> la punta de la aguja.</li> </ul>
--	---


**PASO 3: Transfiera TAKHZYRO a la jeringa y coloque la aguja para inyección**


	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mantenga el vial sobre una superficie plana e inserte la aguja para transferencia en el centro del tapón de goma.</li> <li>○ Empuje el émbolo hacia abajo para inyectar aire dentro del vial y mantenga presionado el émbolo hacia abajo.</li> </ul>
---	---


	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gire lentamente el vial hacia abajo con la aguja para transferencia y la jeringa insertadas. Tire del émbolo hacia atrás para <b>extraer la dosis completa</b> del vial.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Importante:</b> Asegúrese de mantener la punta de la aguja para transferencia en el medicamento para evitar que entre aire mientras tira el émbolo hacia atrás.</p> </div>
---	--


	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Elimine las burbujas grandes de aire golpeando suavemente el cuerpo de la jeringa con los dedos hasta que las burbujas suban a la parte superior de la jeringa.</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Presione lentamente el émbolo para permitir que el aire regrese al vial hasta que el medicamento llegue a la parte superior de la jeringa.</li> <li>○ Repita estos pasos hasta que se eliminen las burbujas grandes de aire.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Importante:</b> Verifique nuevamente para asegurarse de que tiene la cantidad correcta de medicamento en su jeringa. Si no tiene la cantidad suficiente de medicamento, tire el émbolo hacia atrás nuevamente mientras mantiene la aguja dentro del medicamento para extraer su <b>dosis completa</b>.</p> </div>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vuelva a colocar el vial en posición vertical.</li> </ul>
---	--

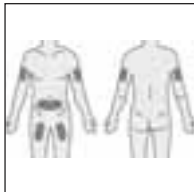
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sin retirar la aguja del vial, desenrosque la jeringa sosteniendo el cono de la aguja y girando la jeringa en sentido opuesto a las agujas del reloj.</li> <li>○ Vuelva a colocar la jeringa en posición vertical.</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deseche la aguja para transferencia de 18 G y el vial en un recipiente para desechar objetos punzantes (Ver Paso 6).</li> </ul>
--	--

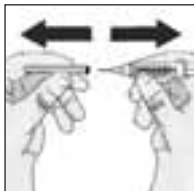
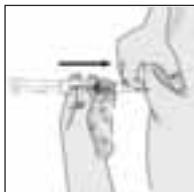
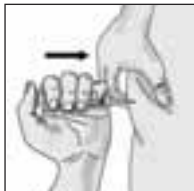
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enrosque la aguja para inyección de 27 G ½ pulgadas en la jeringa.</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Importante:</b> No quite la tapa de la aguja para inyección cuando se coloca la aguja en la jeringa. <b>No</b> utilice la aguja para transferencia para inyectar TAKHZYRO, ya que esto puede provocar daños como dolor y sangrado.</p> </div>
--	---




#### PASO 4: Seleccione y prepare el lugar de la inyección

	<ul style="list-style-type: none"> <li>TAKHZYRO se puede autoinyectar en el estómago (abdomen) o el muslo. TAKHZYRO también se puede inyectar en la parte superior del brazo, si lo administra un cuidador.</li> <li>Limpie el lugar de la inyección con una toallita humedecida con alcohol y déjelo secar completamente.</li> </ul>
<p><b>Importante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Debe utilizar un lugar de inyección diferente cada vez que reciba una inyección para mantener la piel sana.</li> <li>El área que elija para la inyección debe estar al menos a 2 pulgadas (5 cm) de distancia de cualquier cicatriz o del ombligo. No elija un área que tenga moretones, esté hinchada o le duela.</li> <li>TAKHZYRO se debe administrar a temperatura ambiente en un plazo de 2 horas de haber preparado la jeringa dosificadora. Después de preparar la jeringa dosificadora, esta se puede refrigerar de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C) y se debe usar en un plazo de 8 horas de haberla preparado. Saque la jeringa dosificadora del refrigerador 15 minutos antes de utilizarla y permítale que alcance una temperatura ambiente antes de colocar la inyección.</li> </ul>	

#### PASO 5: Inyecte TAKHZYRO

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sostenga el cuerpo de la jeringa con una mano y la tapa de la aguja para inyección con la otra mano.</li> <li>Quite la tapa de la aguja para inyección directamente de la jeringa y manténgala lejos de su cuerpo. <b>No</b> tire del émbolo. <b>No</b> toque la punta de la aguja ni permita que la aguja toque ninguna otra superficie.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pellizque suavemente alrededor de 1 pulgada de piel en la zona limpia del lugar de inyección e inserte la aguja.</li> </ul> <p><b>Importante:</b> Asegúrese de inyectar el medicamento debajo de la piel, ni muy superficial (capa de piel) ni muy profundo (músculo).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Empuje lentamente el émbolo hasta que no quede medicamento en la jeringa. Suelte el pliegue de piel y retire suavemente la aguja. <b>No</b> vuelva a colocar la tapa de la aguja.</li> </ul>

#### PASO 6: DESECHE (BOTE) LA AGUJA Y LA JERINGA

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coloque la aguja para inyección de 27 G ½ pulgadas y la jeringa en un recipiente para objetos punzantes.</li> <li>Si no tiene un recipiente para desechar objetos punzantes autorizado por la FDA, puede utilizar un recipiente casero que:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Esté hecho de plástico de alta resistencia.</li> <li>Se pueda cerrar con una tapa hermética y sea resistente a los pinchazos, para que los objetos punzantes no se salgan.</li> <li>Permanezca en una posición vertical y estable durante el uso.</li> <li>Sea resistente a las fugas.</li> </ul> </li> <li>Esté etiquetado correctamente para advertir de la presencia de residuos peligrosos en el interior del recipiente.</li> <li>Cuando su recipiente para eliminar objetos punzantes esté casi lleno, tendrá que seguir las normas de su comunidad para desechar de forma correcta el recipiente para eliminar objetos punzantes. Puede haber leyes estatales o locales sobre cómo se deben desechar las agujas y las jeringas usadas. Para obtener más información acerca del desecho seguro de los objetos punzantes y para obtener información específica sobre los objetos punzantes en el estado en el que vive, visite el sitio web de la FDA: <a href="http://www.fda.gov/safesharpsdisposal">http://www.fda.gov/safesharpsdisposal</a>. <b>Importante:</b> Siempre mantenga el recipiente para desechar objetos punzantes fuera del alcance de los niños.</li> </ul>
--	---

Para obtener más información, visite [www.TAKHZYRO.com](http://www.TAKHZYRO.com)

Estas Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fabricado por:

Dyax Corp.  
300 Shire Way  
Lexington, MA 02421

N.º de licencia de los EE. UU.: 1789

TAKHZYRO™ es una marca comercial o una marca comercial registrada de Dyax Corp., una subsidiaria indirecta, de propiedad absoluta de Shire plc. SHIRE y el logotipo de Shire son marcas comerciales o marcas comerciales registradas de Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited o sus afiliadas.

©2018 Shire. Todos los derechos reservados.

Aprobado: 8/2018

S45301

