

BLIV FORTROLIG MED HEREDITÆRT ANGIOØDEM (HAE)



Denne præsentation er kun beregnet til læger og sundhedspersonale.

Oversigt over HAE:

Epidemiologi og patofysiologi

HAE's epidemiologi

HAE (hereditært angioødem) er en sjælden, men potentielt livstruende genetisk sygdom¹

Det er en kronisk sygdom, som er karakteriseret ved tilbagevendende, spontane og uforudsigelige anfald af ikke-pruritisk ødem og smerter¹

Estimeret forekomst: 1:50,000* globalt, men kan være højere på grund af forsinket/fejl-diagnosticering¹⁻⁴



Danmark
1:5.000–50.000⁵



USA
~8000 personer⁶



Europa
~15.000 personer⁶

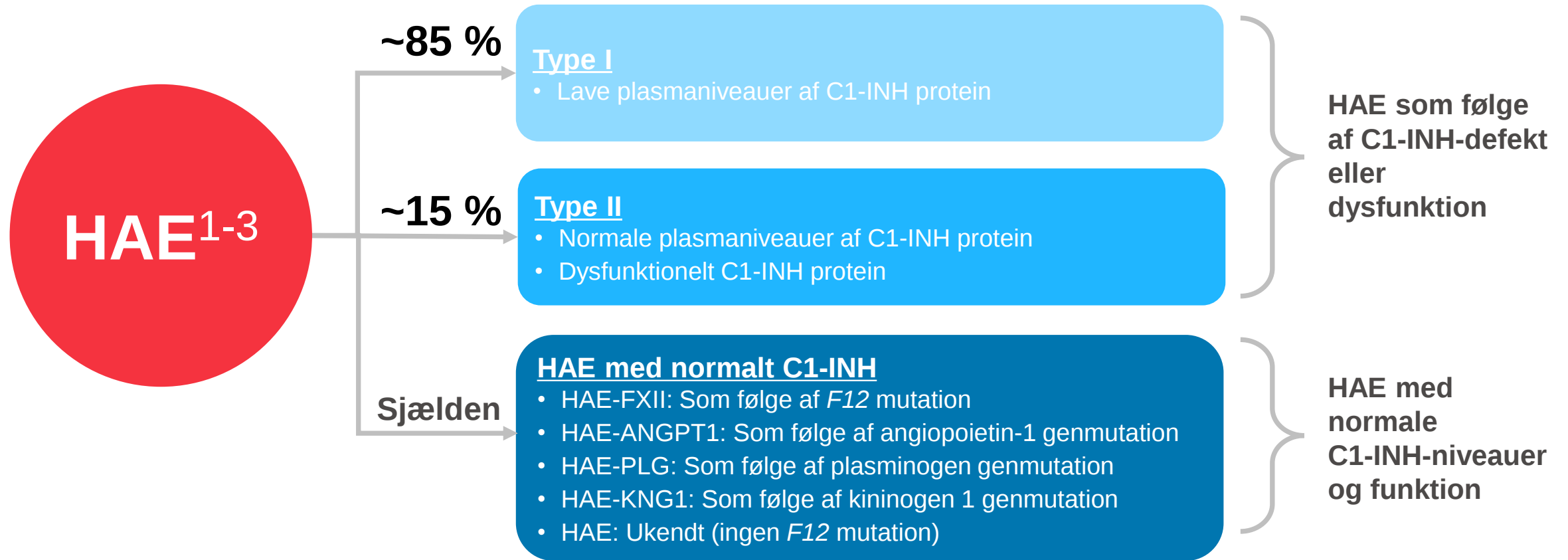


Verden over
~200.000 personer⁶

*En nylig systematisk undersøgelse af epidemiologiske studier bestemte forekomsten af C1-INH-HAE til cirka 1:67,000.⁴ Estimerede forekomster har ligget mellem 1:30,000 og 1:80,000,⁶ men det hyppigst nævnte estimat er 1:50,000.³

1. Lumry WR. *Am J Manag Care* 2013;19(7 Suppl):s103-10. 2. Zuraw BL, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):458-67. 3. Bowen T, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(suppl 2):S30-S40. 4. Aygören-Pürsün E, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):73. 5. Sundhed.dk <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/sjaeldne-sygdomme/sjaeldne-sygdomme/hereditaert-angiooedem/> Besøgt 23. november 2022. 6. Lumry WR. *Front Med*. 2018;5:22.

Der er 3 hovedtyper af HAE

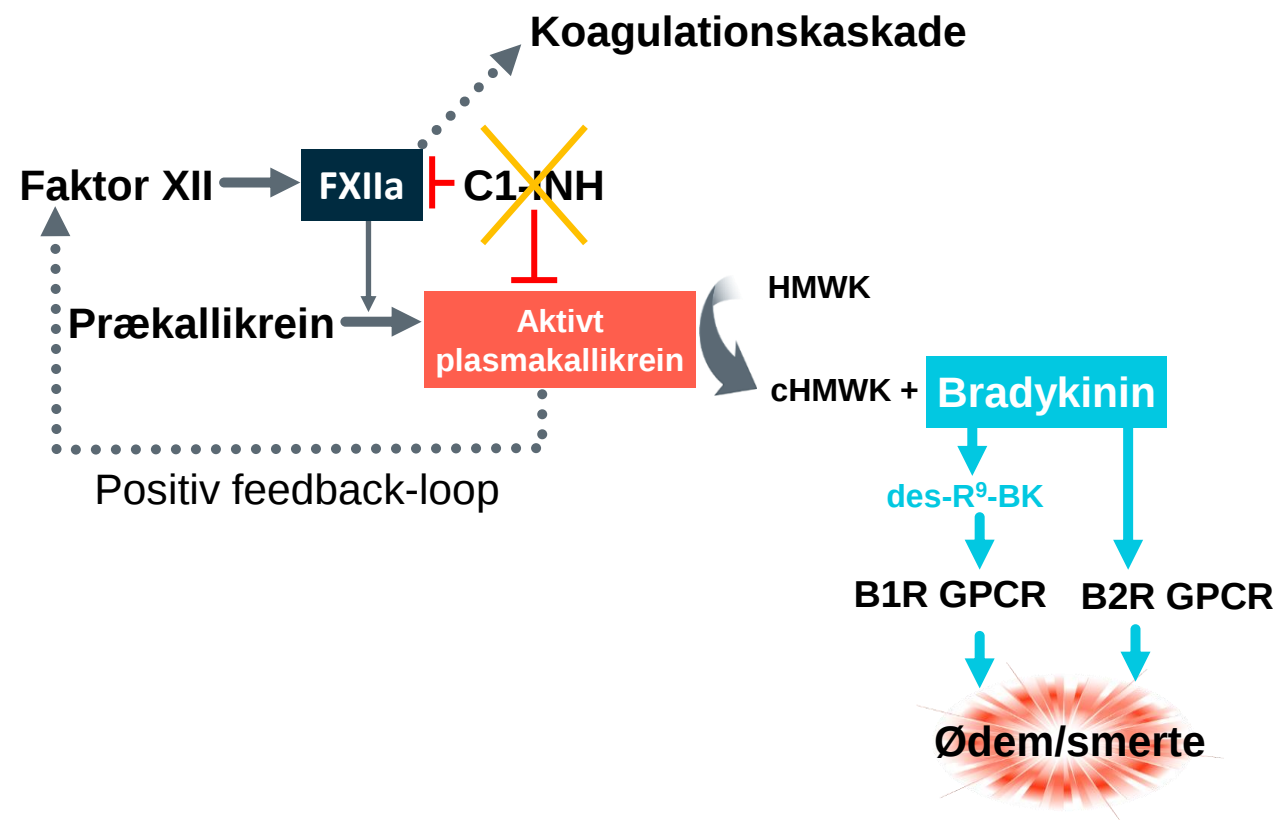


Patofysiologien for type I og type II HAE

C1-INH er et naturligt forekommende protein, som hæmmer plasmakallikrein, en vigtig inflammationsformidler¹⁻⁴

C1-INH-defekt eller mangel på fungerende protein resulterer i ukontrolleret kallikreinaktivitet, hvilket medfører øget generering af det vasoaktive peptid bradykinin¹⁻⁴

Aktiveringscyklus for kallikrein-kinin enzymvejen^{2,5,6}



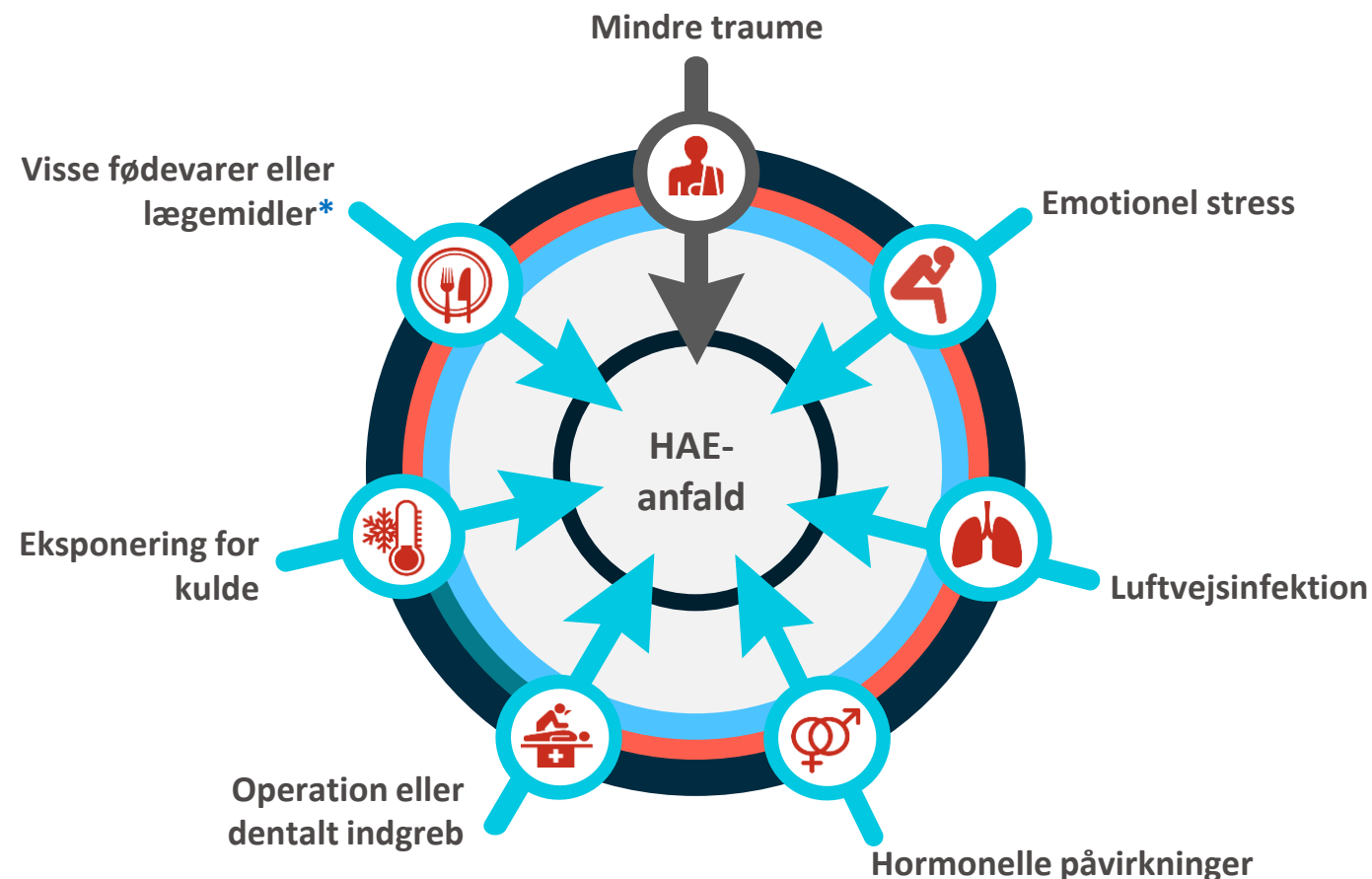
B1R, bradykinin type 1 receptor; B2R, bradykinin type 2 receptor; cHMWK, cleaved high-molecular-weight kininogen; C1-INH, C1 esterase inhibitor; des-R⁹-BK, des-Arg⁹bradykinin; FXIIa, Factor XIIa; GPCR, G protein-coupled receptor; HAE, hereditary angioedema; HMWK, high-molecular-weight kininogen

1. Reshef A, et al. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2016;51(2):121-39. 2. Kaplan AP, Joseph K. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(3):193-204. 3. Zuraw BL, Christiansen SC. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):216-29. 4. Hofman ZL, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):359-66. 5. Kenniston JA, et al. *J Biol Chem*. 2014;289(34):23596-608. 6. Bernstein JA, et al. *Int J Emerg Med*. 2017;10(1):15.

Der er mange potentielle udløsningsfaktorer for HAE-anfald

- Mange anfald, især hos børn, forekommer uden nogen udløsende faktor^{1,2}
- Almindelige udløsende faktorer kan være traume, mental stress og luftvejsinfektion²
- Tandfrembrud er ikke en almindelige udløsende faktor, men kan fremprovokere et anfald hos nogle børn²
- Menstruation og ægløsning er almindelige udløsende faktorer hos teenagepiger²
- Den samme udløser vil måske ikke altid medføre et anfald¹

Mulige udløsende faktorer af HAE-anfald¹⁻⁴

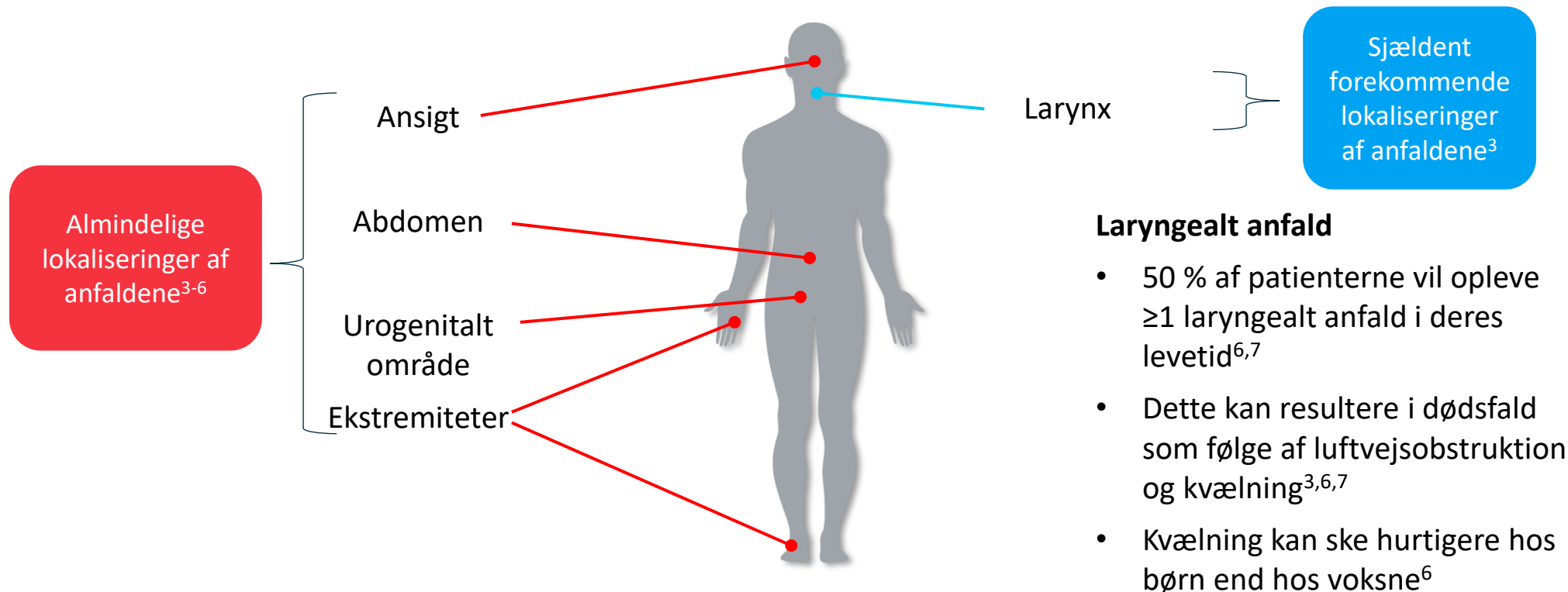


*Lægemidlerne omfatter østrogen-holdige præventionsmidler, hormonsubstitutionsterapi og ACE-hæmmere.^{1,2}

1. Lumry WR. *Am J Manag Care* 2013;19(7 Suppl):s103-10. 2. Farkas H, et al. *Allergy*. 2017;72(2):300-13. 3. Steiner UC, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):90. 4. Caballero T, et al. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):383-86.

Almindelige lokaliseringer af HAE-anfald

- HAE type I og II kan ikke skelnes fra hinanden i deres kliniske præsentation,¹ da de har identiske symptomer kendetegnet ved ødem i et eller flere organsystemer²
- Angioødem-anfald varierer mht. lokalitet, frekvens, varighed og sværhedsgrad^{3,4}



Eksempler på HAE-anfald

Abdominale anfald*

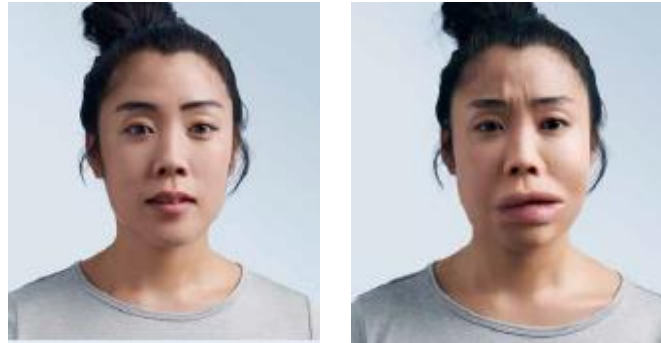


*Abdominal
hævelse*

*Post-abdominal
hævelse*

- Mavesmerter forårsages af ødem i slimhinden i en del af mavetarmkanalen¹
- Mavesmerter kan være alvorlige og kan medføre unødige kirurgiske indgreb^{1,2}
- Abdominale anfald er ofte ledsaget af opkastning og/eller diarré³

Faciale anfald*



*Præ-facial
hævelse*

Facial hævelse

- Facial hævelse er ofte forbundet med obstruktion af de øvre luftveje⁴
- Anfaldene er deformerende og invaliderende og kan medføre alvorlige funktionstab (f.eks. læber for hævede til at kunne spise, hævelse af svælget vanskeliggør vejrtrækning)⁵

Kutane anfald*



Kutane anfald på hånden

- Kutant ødem er et almindeligt, deformerende og invaliderende symptom på HAE²
- Hævelser kan indvirke på daglige funktioner (f.eks. manglende evne til at klæde sig på og tage sko på)⁵
- Angiødem ophører i reglen i løbet af 2–5 dage, men kan vare længere⁶⁻⁸

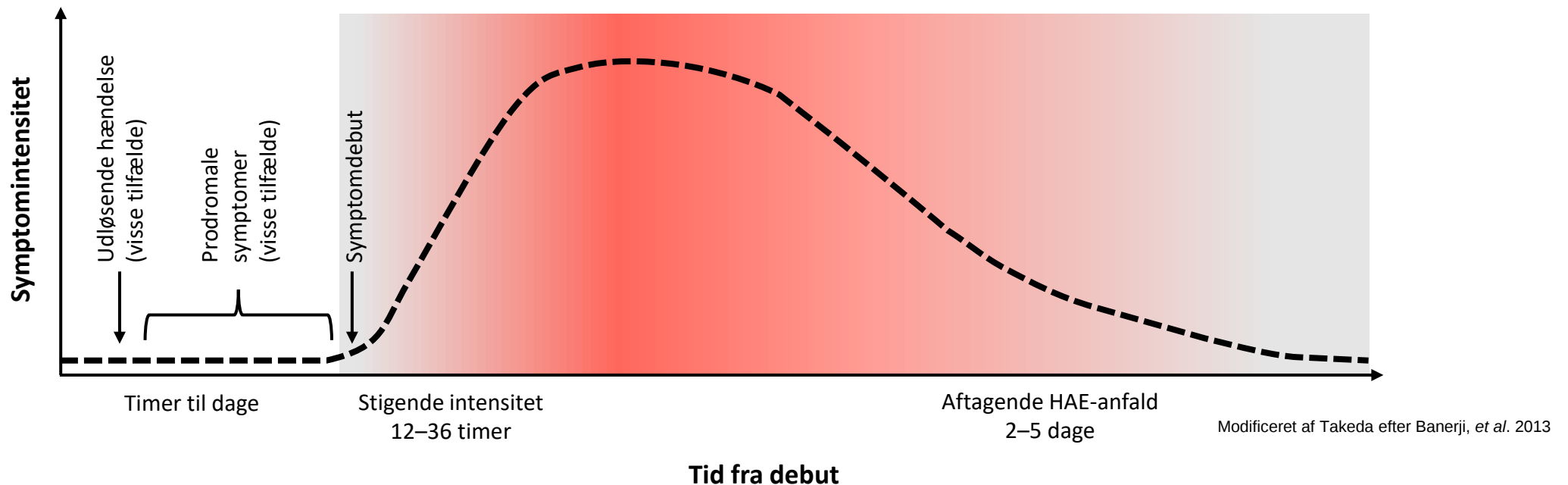
*US Hereditary Angioedema Association www.haeimages.com.

1. Frank MM. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(4):653-68. 2. Frank MM. *eMedicine*. August 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/135604-overview> Besøgt 23. november 2022. 3. Bork K, et al. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):619-27. 4. Bork K, et al. *Am J Med*. 2006;119(3):267-74. 5. Lumry WR, et al. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):407-14. 6. Zuraw BL. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027-36. 7. Wilson DA, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(4):314-20. 8. Agostoni A, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-131.

Kliniske symptomer og forløb af HAE-anfald

- Symptomer som typisk forværres over de første 24 timer og forsvinder i løbet af de næste 48–72 timer¹
- Anfald kan vare op til 2–5 dage og kan sprede sig til en anden lokation, før de ophører¹

Forløb af et typisk ubehandlet HAE-anfald¹⁻³



1. Zuraw BL. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027-36. 2. MacGinnitie AJ. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):420-7. 3. Banerji A, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):329-36.

WAO/EAACI 2021-retningslinjer:

Formålet er at hjælpe behandlende læger og deres patienter med at træffe beslutninger om håndteringen af HAE¹



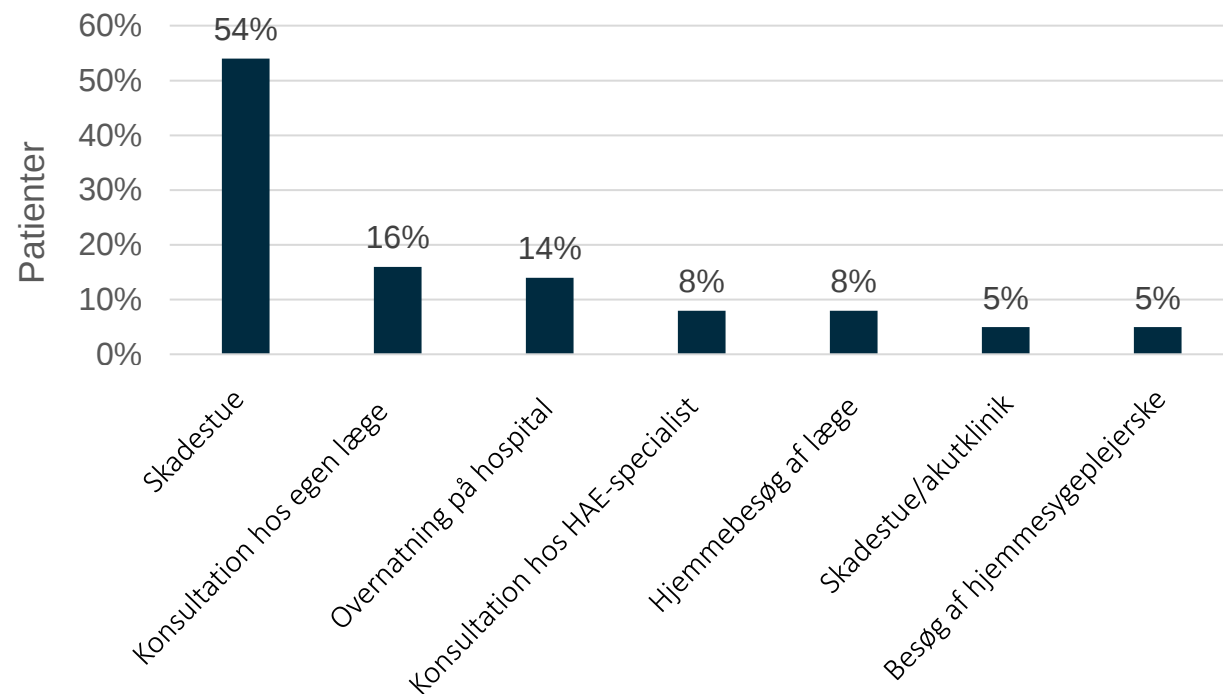
Modificeret af Takeda efter Maurer et al. 2022

WAO/EAACI 2021-retningslinjer:

Diagnostiske undersøgelser af
patienter med mistanke om HAE

Besøg på skadestuen er almindelige for HAE-anfald

Typen af besøg på behandlingssteder ved det seneste HAE-anfald:
HAE-BOIS-Europe-undersøgelse (Spanien, Tyskland og Danmark) (N=37 patienter)*¹



Modificeret af Takeda efter Aygören-Pürsün et al. 2014

23 % af patienterne søgte lægebehandling fra ≥ 1 kilde under det seneste HAE-anfald¹

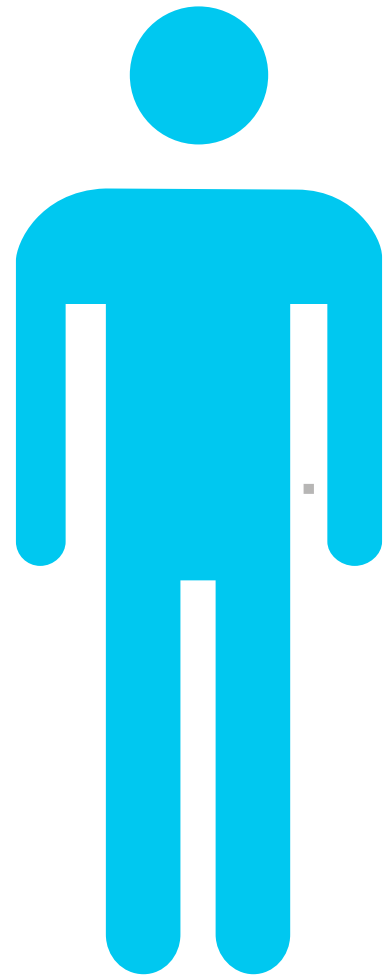
I en undersøgelse fra USA (N=143) blev der indberettet behov for akut behandling for HAE-anfald mere end en gang om måneden af 5 % af patienter med C1-INH-HAE og af 24 % af patienter med nC1-INH-HAE²

*Bemærk: Blandt patienter, der søgte medicinsk hjælp under det seneste anfald, benyttede mere end halvdelen skadestuen. Fire patienter besøgte mere end 1 behandlingssted pga. HAE-anfald.

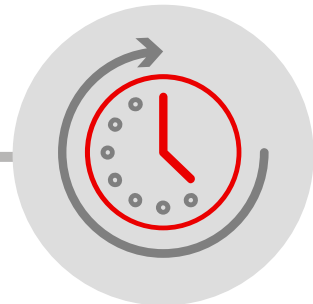
C1-INH, C1 esterasehæmmer; HAE, hereditært angioødem; HAE-BOIS, Hereditary Angioedema Burden of Illness Study; nC1-INH-HAE, HAE med normal C1 esterasehæmmer.

1. Aygören-Pürsün E, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:99. 2. Banerji A, et al. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):212-23.

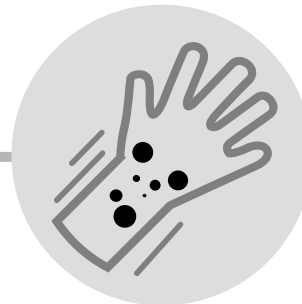
HAE adskiller sig fra andre angioødemer



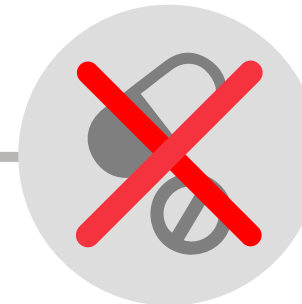
HAE kan skelnes fra allergisk eller idiopatisk angioødem ved:



Længere anfalds-
varighed
(op til 3–4 dage)¹



Ingen
urticaria¹



Ingen reaktion
på **antihistamin-,
corticosteroid-,
eller epinephrin**
behandling^{1,2}

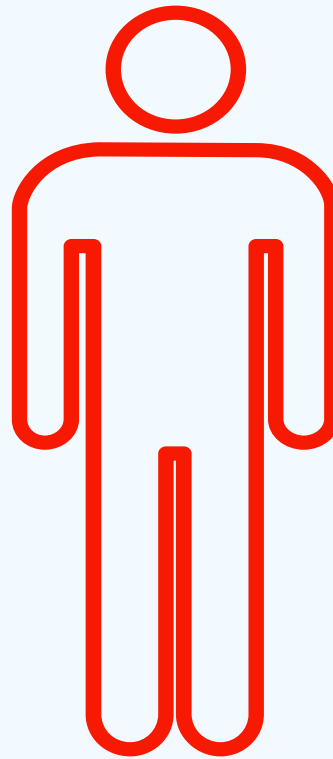


Familieanamnese
information¹

HAE fejldiagnosticeres ofte

HAE fejldiagnosticeres ofte, da det er en sjældent forekommende sygdom med symptomer, som let kan forveksles med andre sygdomme¹⁻⁴

- Mavesmerter er almindeligt forekommende blandt patienter med HAE, men det er også et hyppigt forekommende symptom hos den generelle population^{1,2,5}
- Fejldiagnosticering kan medføre unødvendig behandling eller kirurgi, hvilket øger risikoen for dødsfald³⁻⁵
- Fejldiagnosticering vil mere sandsynligt forekomme hos patienter uden en familieanamnese²



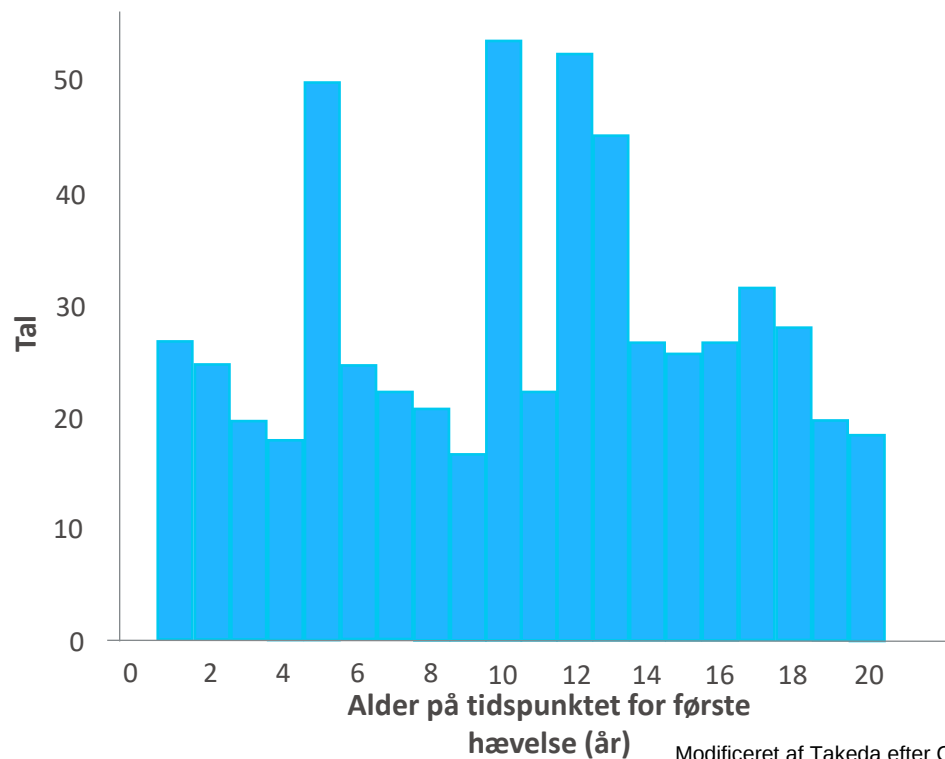
Diagnosticerede HAE-symptomer blandt pædiatriske patienter^{1,3,6}

Symptom-lokalisering	Mulige fejldiagnoser
Subkutant	• Allergisk reaktion
Abdominalt	• Akut appendicitis • Irritabel tyktarm (IBS) • Mesenterisk lymfadenitis • Intussusception • Strangulatio ileus • Meckels divertikel • Polycystisk ovariesyndrom • Ovarie- eller testikeltorsion • Intestinal blødning eller infarkt • Recidiverende peritonitis ved familær middelhavsfeber
Laryngealt	• Allergiske fødevarereaktioner • Allergisk astma • Strubehoste/falsk strubehoste • Aspiration af fremmedlegeme • Akut epiglottitis
Prodromalt	• Urticaria

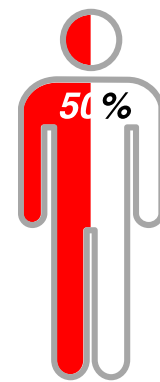
Diagnostiske forsinkelser er almindelige

Alder ved første hævelse: Retrospektiv spørgeskemaundersøgelse hos amerikanske patienter med HAE (N=581)¹

Gennemsnitsalder ved debut: 11 år¹



Modificeret af Takeda efter Christiansen et al. 2016



~**50 %** af patienter med HAE har tidligere fået stillet en fejldiagnose.²

De mest almindelige fejldiagnoser er:

- Allergisk reaktion²
- Appendicitis²

Fejldiagnosticering kan medføre forsinket diagnose.

>10 års forsinkelse fra symptomdebut til den korrekte diagnose²

1. Christiansen SC, et al. *Clin Pediatr*. 2016;55(10):935-42. 2. Zanichelli A, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):394-98.

WAO/EAACI 2021-retningslinjer: Anbefalinger for diagnosen HAE-I/II

Anbefaling 1

- Alle patienter, der mistænkes at have HAE-I/II, undersøges for blodværdier af C1-INH-funktion, C1-INH-protein og C4
- Hvis nogen af niveauerne er unormalt lave, bør prøven gentages for at få bekræftet diagnosen HAE-I/II

Det bør vække mistanke om HAE-I/II, når en patient har tilbagevendende anfald af angioødem i anamnesen. Mistanken forstærkes yderligere, når patienterne beretter om:



Positiv familieanamnese



Symptomdebut i barndommen/ungdommen



Tilbagevendende, smertefulde abdominale symptomer



Forekomst af ødem i de øvre luftveje

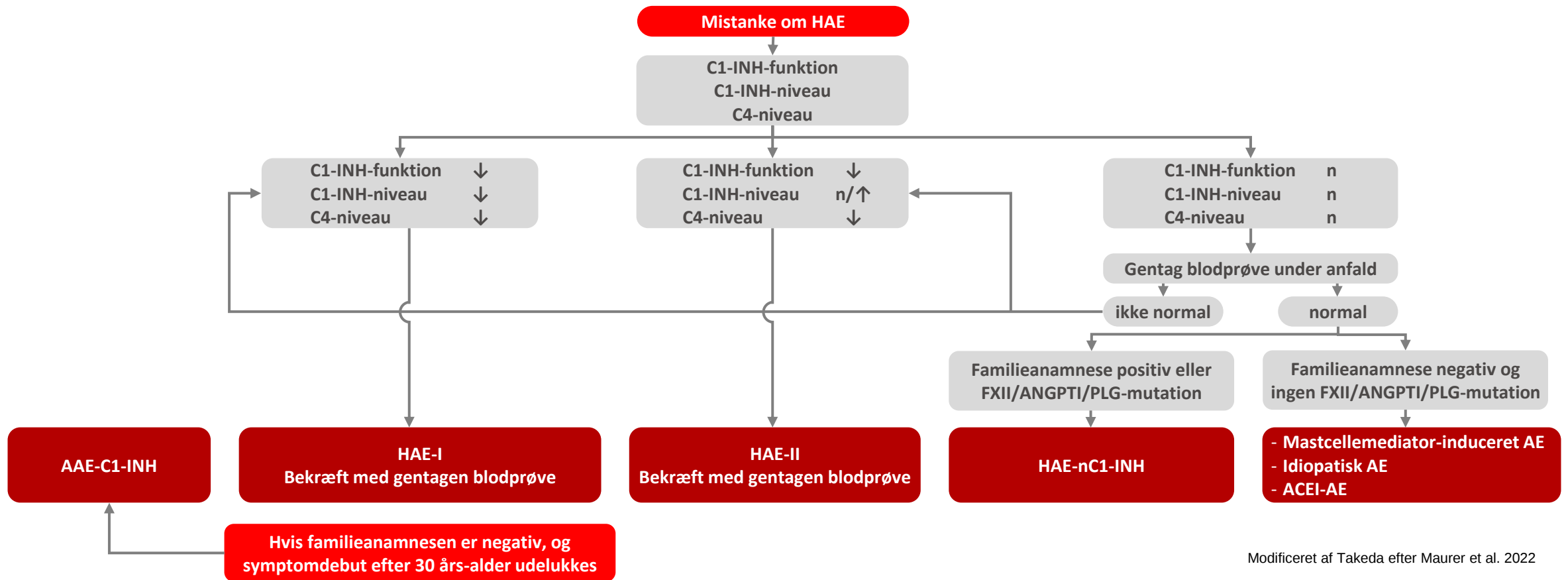


Ingen reaktion på antihistamin, corticosteroid eller epinephrin



Tilstedeværelse af prodromale tegn/symptomer før hævelser, og/eller fravær af urticaria

WAO/EAACI 2021-retningslinjer: Fra mistanke til diagnose*



Modificeret af Takeda efter Maurer et al. 2022

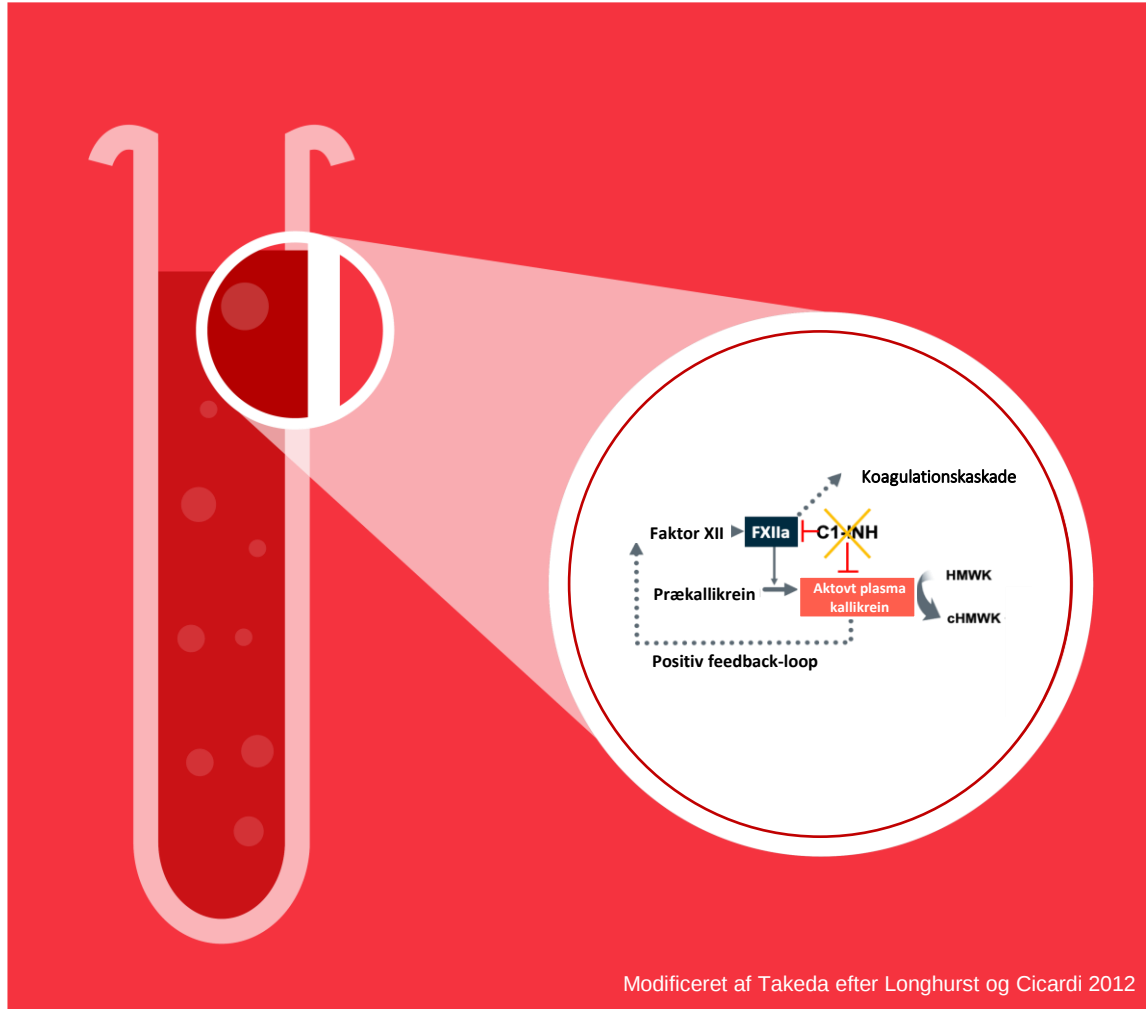
*Nye HAE-typer opdaget efter publikation af disse retningslinjer, så som HAE-FXII, HAE-ANGPT1, HAE-PLG og HAE-KNG1, er ikke inkluderet.

(n) = normalt niveau; (↓) = nedsat funktion eller niveau.

AAE, erhvervet angioødem; ACEI, angiotensinkonverterende enzymhæmmer; AE, angioødem; ANGPT1, angiotensin-1; C1-INH, C1 esterasehæmmer; EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; FXII, F12-gen; HAE, arvet angioødem; IgE, immunglobulin E; PLG, plasminogen; UNK, ukendt; WAO, World Allergy Organization.

1. Maurer M, et al. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.

Resumé af diagnosticering af HAE



Endelig diagnose af type I og II HAE kræver måling af antigen og funktionelt plasma C1-INH- og C4-niveauer.¹

- Næsten alle patienter med HAE type I og II har lave **serum-C4**-koncentrationer; men **serum-C4**-koncentrationer kan sommetider være normale, selv hos ubehandlede patienter
- Patienter med HAE type I har lave koncentrationer af **serum-C1-INH**
- Patienter med HAE type II har normale eller høje koncentrationer af ikke-funktionelt C1-INH-protein
- Genetisk testning kan bruges til at identificere genetiske mutationer, som påvirker syntese eller funktion af C1-INH.

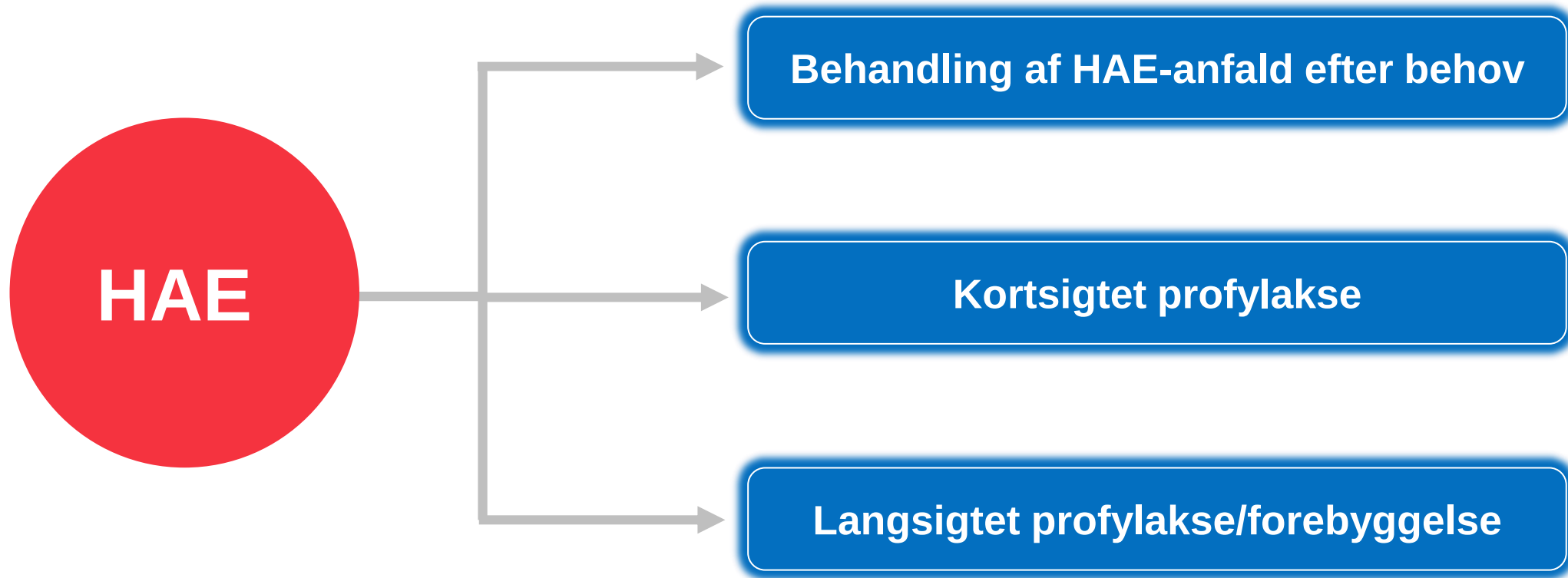
1. Longhurst H, Cicardi M. *Lancet*. 2012;379(9814):474-81.

WAO/EAACI 2021-retningslinjer:

Sygdomsbehandling

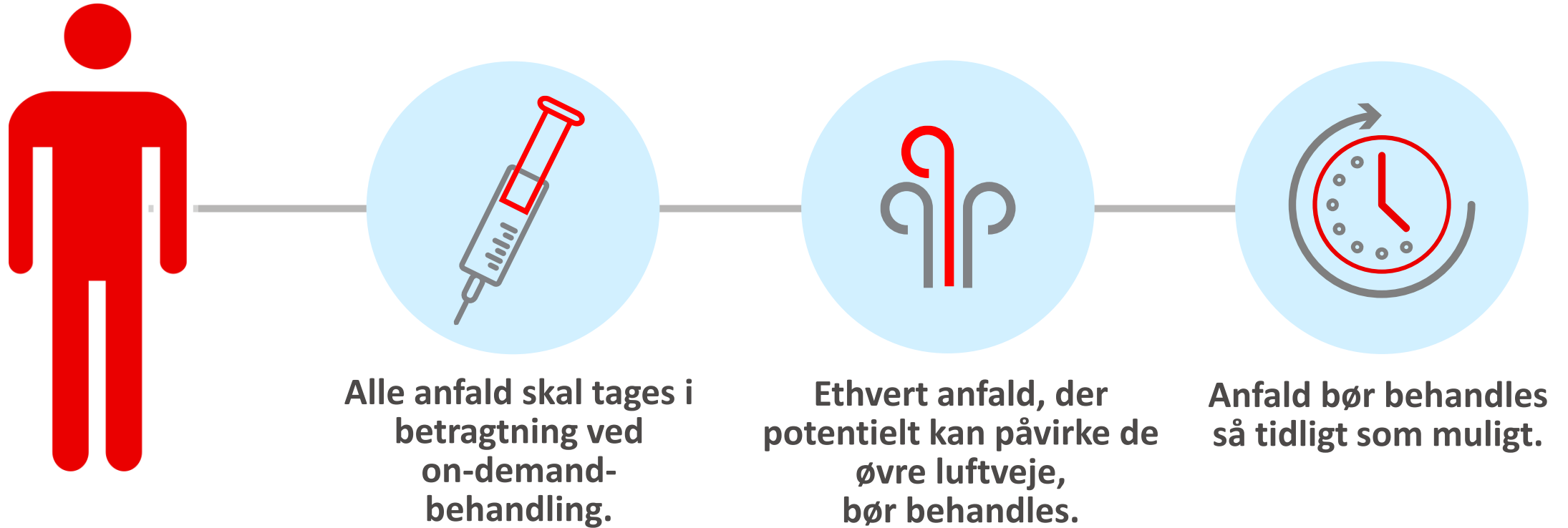
Behandling af HAE

Der er 3 terapeutiske muligheder¹



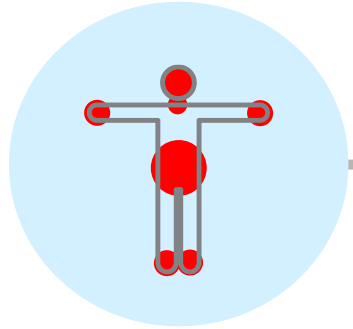
1. Maurer M, et al. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.

Behandling af HAE-anfald¹



1. Maurer M, et al. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.

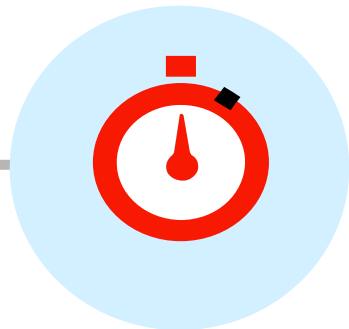
WAO/EAACI 2021-retningslinjer: Anbefalinger for on-demand-behandling for HAE-I/II¹



Alle anfald bør tages i betragtning ved on-demand-behandling **Evidens D; 98 % overensstemmelse**

Ethvert anfald, der påvirker eller potentielt kan påvirke de øvre luftveje, bør behandles.
Evidens C; 100 % overensstemmelse

Anbefaling 4, 5



Anfald bør behandles så tidligt som muligt
Evidens B; 100 % overensstemmelse

Anbefaling 6



HAE-anfald bør behandles med intravenøs C1-INH, ecallantid eller icatibant*
Evidens A; 96 % overensstemmelse

Anbefaling 7



Intubation eller kirurgisk luftvejsindgreb bør overvejes tidligt ved progredierende ødem i de øvre luftveje **Evidens D; 100 % overensstemmelse**

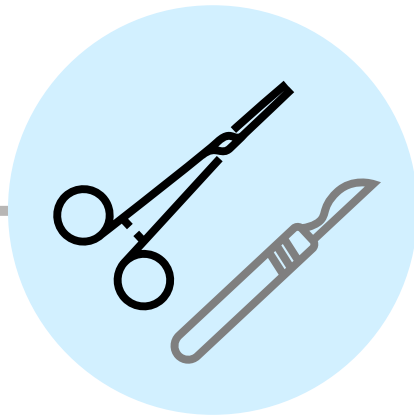
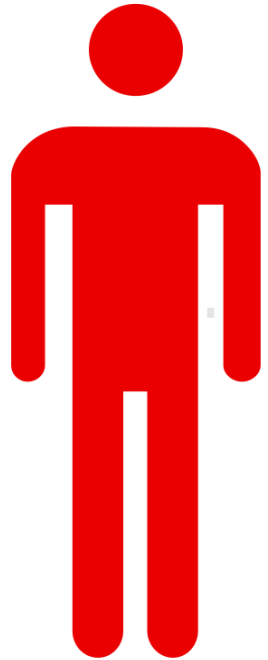
Anbefaling 8



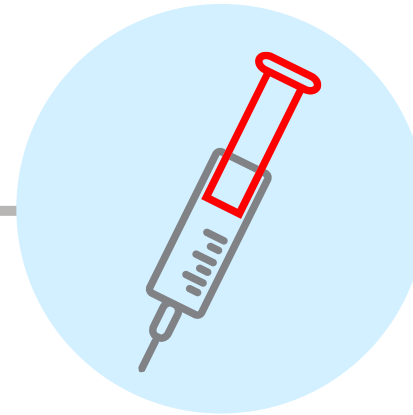
Alle patienter skal medicineres tilstrækkeligt ved on-demand-behandling af mindst 2 anfald og altid have on-demand-medicin på sig **Evidens D; 100 % overensstemmelse**

Anbefaling 9

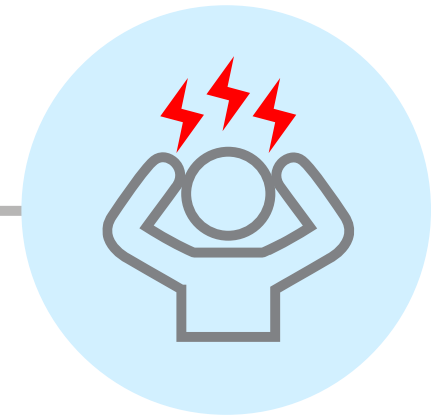
Kortsigtet profylakse¹



Anbefales før indgreb,
der kan medføre et
anfald.



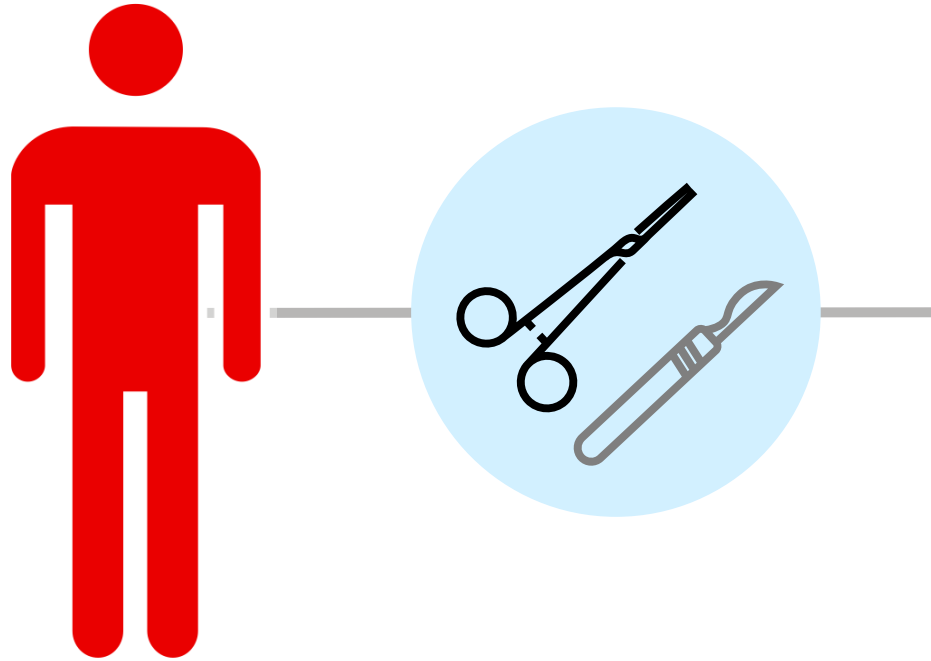
Der kan forekomme
gennembrudsanfald,
så on-demand-
behandlinger skal
være tilgængelige på
tidspunktet for
indgreb.



Profylakse skal overvejes
for patienter, der står
over for begivenheder i
livet, der er forbundet
med øget
sygdomsaktivitet.

1. Maurer M, et al. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.

WAO/EAACI 2021-retningslinjer: Anbefaling for kortsigtet profylakse for HAE-I/II¹



Anbefaling 10

Kortsigtet profylakse anbefales før indgreb, der kan medføre et anfald
Evidens C, 94 % overensstemmelse

- Kortsigtet profylakse reducerer risikoen for angioødem-associeret traume efter indgreb, dentale indgreb og andre indgreb, der er forbundet med mekanisk traume på den øvre luftvejs- og fordøjelseskanal
 - C1-INH-koncentrat anbefales til præoperativ profylakse,* så tæt som muligt på starten af indgrebet†

*Anbefalet dosering er endnu ikke fastslået; de fleste eksperter benytter 1.000 enheder eller 20 enheder/kg pdC1-INH.

†Fortyndede androgener (f.eks. danazol) er tidligere blevet anbefalet til præoperativ profylakse som et alternativ til C1-INH-koncentrater. Præoperativ profylakse med fortyndede androgener anses også for sikkert hos børn, men C1-INH-koncentrat betragtes som den foretrukne profylakse.

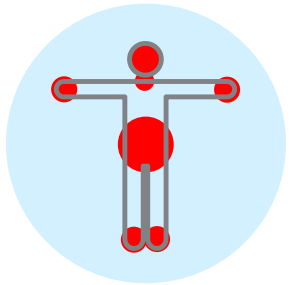
C1-INH, C1 esterasehæmmer; EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; HAE, arvet angioødem; WAO, World Allergy Organization.

EAACI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; HAE, arvet angioødem; WAO, World Allergy Organization

1. Maurer M, et al. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.

Langsigtet profylakse/prævention¹

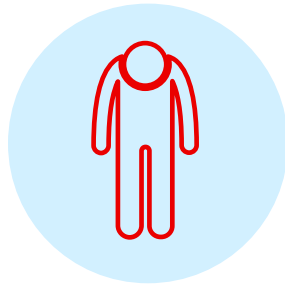
Læger bør tage højde for



Sygdoms
aktivitet



Hyppigheden
af anfald



Patientens
livskvalitet



Tilgængelighed
til behandlings-
ressourcer



Manglende opnåelse af
tilstrækkelig kontrol
med on-demand-
behandling



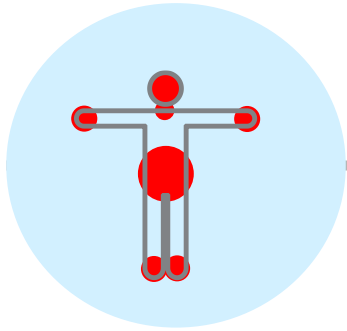
Patientens
præference

- Langsigtet profylakse skal tilpasses individuelt og tages i betragtning ved alle svært symptomatiske patienter med HAE type I og II¹⁻³
- Patienter med igangværende langsigtet profylakse bør vurderes jævnligt for behandlingens effekt og sikkerhed, og dosering og/eller behandlingsinterval tilpasses i overensstemmelse med klinisk respons¹

*Der er ingen konsensusdefinition mht. hvad der udgør tilstrækkeligt kontrolleret eller velkontrolleret HAE.¹⁻³

1. Maurer M, et al. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90. 2. Zuraw BL, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):458-67. 3. Craig T, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):673-79.

WAO/EAACI 2021-retningslinjer: Anbefalinger for langsigtet profylakse for HAE-I/II¹



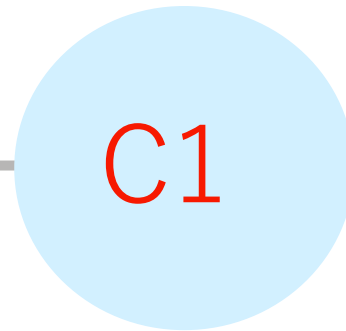
Målet med behandlingen er at få kontrol over sygdommen og normalisere patienternes liv
Evidens D; 100 % overensstemmelse

Anbefaling 13



Patienterne bør evalueres for langsigtet profylakse ved hvert besøg
Sygdomsbelastning og patientpræference bør tages i betragtning
Evidens D; 96 % overensstemmelse

Anbefaling 14



Brug af C1-INH anbefales som førstelinje langsigtet profylakse
Evidens A; 87 % overensstemmelse

Anbefaling 15



Lanadelumab anbefales primært som langtidsprofylakse
Evidens A; Stærk; 89 % overensstemmelse

Anbefaling 16



Berotralstat anbefales primært som langtidsprofylakse
Evidens A; 81 % overensstemmelse

Anbefaling 17

WAO/EAACI 2021-retningslinjer: Anbefalinger for langsigtet profylakse for HAE-I/II¹



Androgener bør anvendes som sekundært valg på langt sigt profylakse
Evidens C; 89 % overensstemmelse

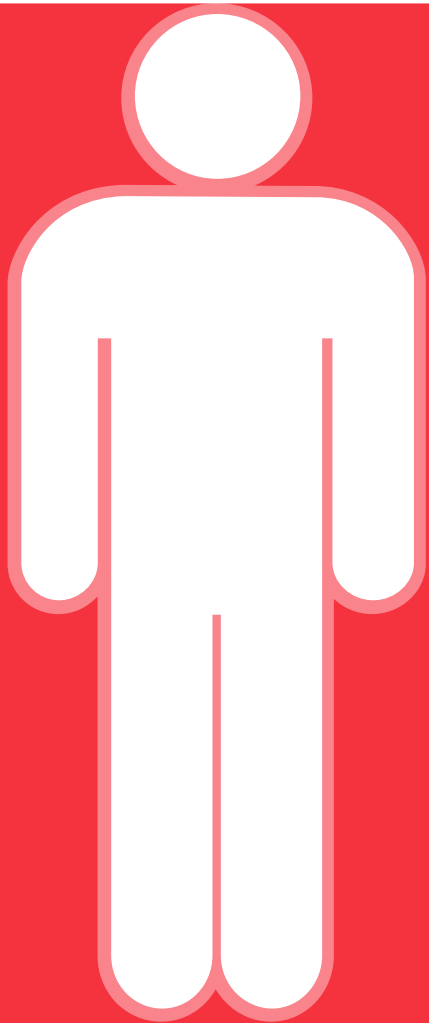
Anbefaling 18



Langsigtet profylakse med hensyn til dosering og/eller behandlingsinterval bør tilpasses efter behov for at minimere sygdoms-belastningen
Evidens A; 98 % overensstemmelse

Anbefaling 19

HAE-resumé



- HAE er en sjælden sygdom, som er kendetegnet ved episoder med hævelse
- Mangel på C1-INH i kontaktsystemet medfører tab af hæmning af plasmakallikrein-aktivitet
- HAE fejldiagnosticeres ofte, da det er en sjældent forekommende sygdom med symptomer, som let kan forveksles med andre sygdomme
- Henvisning til HAE-specialister anbefales
- HAE-anfald kan påvirke en patients livskvalitet i betydelig grad
- Der er flere behandlinger til rådighed, herunder on-demand-behandling af anfald, kortsigtet profylakse og langsigtet profylakse

Forkortet produktinformation for TAKHZYRO 300 mg injektionsvæske, opløsning og TAKHZYRO 300 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (lanadelumab, rekombinant) ▼

Lægemiddelform: Injektionsvæske, opløsning, og injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Indikation: TAKHZYRO er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover.

Dosering og administration: Behandling med dette lægemiddel må kun påbegyndes under tilsyn af en lægemed erfaring i at behandle patienter med (HAE). Dose ring: Anbefalet startdosis er 300 mg lanadelumab hver 2. uge. Til patienter, som er stabile og uden anfald under behandling, kan doseringsættelse til 300 mg lanadelumab hver 4. uge overvejes, især ved lav kropsvægt. Alder og nedsat leverfunktion forventes ikke at påvirke eksponeringen for lanadelumab. Sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er ikke klarlagt. TAKHZYRO er kun beregnet til subkutan (s.c.) administration og hver enhed (hætteglas eller fyldt injektionssprøjte) er til engangsbrug. TAKHZYRO må kun administreres af patienten selv eller dennes omsorgsperson, hvis vedkommende er blevet oplært i korrekt subkutan injektionsteknik.

Kontraindikationer: Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler:

Der er observeret allergiske reaktioner. Ved alvorlig allergisk reaktion skal administrationen af TAKHZYRO stoppes øjeblikkeligt, og relevant behandling iværksættes. TAKHZYRO er ikke til behandling af akutte HAE-anfald. Ved et gennembrudsanfald af arveligt angioødem skal der påbegyndes individualiseret behandling med godkendt akutmedicin.

Der er ikke kliniske data om TAKHZYRO til HAE-patienter med normal C1-INH-aktivitet. TAKHZYRO kan øge aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT). Indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. er i det væsentlige natriumfri.

Interaktion: Der er ikke udført interaktionsstudier. Baseret på TAKHZYRO egenskaber forventes ikkefarmakokinetiske interaktioner ved samtidig administration af andre lægemidler.

Som forventet medfører samtidig brug af en C1-esterasehæmmer som akutmedicin en additiv virkning på TAKHZYRO -CHMWK-responset baseret på TAKHZYRO og C1-esterasehæmmerens virkningsmekanisme

Graviditet og amning: Der er utilstrækkelige data fra TAKHZYRO til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet eller udviklingstoksicitet. For en sikkerheds skyld bør TAKHZYRO undgås under graviditeten. Det er ukendt, om TAKHZYRO udskilles i human mælk.

Trafikfarlighed: TAKHZYRO påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger: Den mest almindelige (52,4 %) bivirkning var reaktioner på injektionsstedet herunder smerter, erytem og blå mærker. Af disse reaktioner var 97 % af mild sværhedsgrad, og 90 % forsvundet inden for 1 dag efter de indtrådte og med en gennemsnitsvarighed på 6 minutter.

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner (mild og moderat pruritus, ubehag og snurren i tungen) (1,2 %).

Meget almindelige ($\geq 1/10$): Reaktioner på injektionsstedet

Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Overfølsomhed, svimmelhed, makulopapuløst udslæt, myalgi, øget ALAT, øget ASAT

Behandling med TAKHZYRO er forbundet med udvikling af behandlingsrelaterede antistoffer mod lægemidlet (ADA) hos 11,9 % (10/84) af forsøgspersonerne.

Indberetning af formodede bivirkninger:

Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk

Formodede bivirkninger bedes også rapporteret til AE.DNK@takeda.com

Udlevering: BEGR.

Tilskud: intet tilskud.

Priser og pakninger: Der henvises til dagsaktuel pris på: www.medicinpriser.dk

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Denne forkortede produktinformation er omskrevet/forkortet i forhold til EMA produktresume (08/2022), som vederlagsfrit kan rekvireres fra den lokale repræsentant: Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand. Tel: 4677 1010, e-mail: medinfoemea@takeda.com

05. okt. 2022

Forkortet produktinformation for CINRYZE®▼ (C1-inhibitor, human) 500 IE

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S, www.meldenbivirkning.dk.

Lægemiddelform: Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Hvert engangshætteglas med pulver indeholder 500 IE C1-inhibitor (human), fremstillet af plasma fra humane donorer.

Indikation: Behandling og forebyggelse af angioødem-anfald inden en procedure hos voksne, unge og børn (fra 2 år og opefter) med arvet angioødem (HAE).

Rutinmæssig forebyggelse af angioødem-anfald hos voksne, unge og børn (fra 6 år og opefter) med alvorlige og tilbagevendende anfald af (HAE), som er intolerante over for eller utilstrækkeligt beskyttede af orale forebyggende behandlinger, og hos patienter, hvor gentagen akut behandling er utilstrækkeligt.

Dosering og administration: Kun til intravenøs anvendelse. Det rekonstituerede præparat skal indgives ved intravenøs injektion med en hastighed på 1 ml pr. minut. Behandling skal indledes under overvågning af en læge med erfaring i behandling af patienter med (HAE).

Dosering til voksne:

Behandling af angioødem-anfald

- 1000 IE Cinryze ved det første tegn på fremkomst af et angioødem-anfald.
- En anden dosis på 1000 IE kan indgives, hvis patienten ikke har udvist tilstrækkeligt respons efter 60 minutter.
- Til patienter med laryngeale anfald, eller hvis behandlingsstart forsinkes, kan den anden dosis gives tidligere end efter 60 minutter.

Rutinmæssig forebyggelse af angioødem-anfald

- Den anbefalede startdosis til rutinmæssig forebyggelse af angioødem-anfald er 1000 IE Cinryze hver 3. eller 4. dag, justering i henhold til individuelt respons. Fortsat behov for profylakse vurderes regelmæssigt.

Forebyggelse af angioødem-anfald før en procedure

- 1000 IE Cinryze indenfor 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure.

Pædiatrisk population:

Unge: Til behandling, rutinmæssig forebyggelse og forebyggelse før en procedure hos unge i alderen 12 til 17 år er dosis den samme som for voksne.

Børn 2 – 11 år:

Cinryzes sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. *Behandling af angioødem-anfald: 2 til 11 år, > 25 kg:* 1.000 IE Cinryze ved første tegn på fremkomst af akut anfald. Yderligere en dosis på 1.000 IE kan gives, hvis patienten ikke har responderet tilstrækkeligt efter 60 minutter. *2 til 11 år, 10-25 kg:* 500 IE Cinryze ved første tegn på fremkomst af akut anfald. Yderligere en dosis på 500 IE kan gives, hvis patienten ikke har responderet tilstrækkeligt efter 60 minutter. *Forebyggelse af angioødem-anfald før en procedure: 2 til 11 år, > 25 kg:* 1000 IE Cinryze inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure. *2 til 11 år, 10-25 kg:* 500 IE Cinryze inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure. *Rutinmæssig forebyggelse af angioødem-anfald: 6 til 11 år:* 500 IE Cinryze hver 3. eller 4. dag er den anbefalede startdosis til rutinmæssig forebyggelse af angioødem-anfald. Der kan være behov for at justere doseringsintervallet og dosis i henhold til individuelt respons. Det fortsatte behov for regelmæssig profylakse med Cinryze skal vurderes regelmæssigt.

Ældre og nedsat nyre-eller leverfunktion: Samme dosis som hos voksne.

Kontraindikationer: Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler:

Potentiel trombogen tærskelværdi ved doser over 200 IE/kg, ved kendte risikofaktorer for trombose skal patienter overvåges nøje. Det kan ikke fuldstændigt udelukkes, at der kan overføres smittestoffer ved administration af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Hensigtsmæssig vaccination (hepatitis A og B) skal overvejes for patienter, som regelmæssigt eller gentagne gange får human plasmaderiveret C1-hæmmer-præparat.. Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner, som kan give symptomer, der ligner angioødem-anfald. Patienterne bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, pibende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi, og at de skal informere lægen, hvis disse symptomer opstår efter indgivelse. Ved anafylaktiske reaktioner skal akut medicinsk behandling initieres.

Potentielle risici ved hjemmebehandling er relateret til indgivelsen samt behandlingen af bivirkninger. Beslutning om hjemmebehandling foretages af behandlende læge, som skal sikre passende oplæring og opfølgning. Der er rapporteret trombotiske hændelser hos neonatale og spædbørn, der gennemgår en hjertebypass-procedure, mens de får off-label høje doser af et andet C1-inhibitor-præparat (op til 500 IE/kg) til forebyggelse af Capillary leak-syndrom. Hvert hætteglas med Cinryze indeholder op til 11,5 mg natrium, svarende til 0,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Interaktion: Der er ikke udført interaktionsstudier.

Graviditet: Begrænsede data. Må kun gives til gravide kvinder ved klar indikation.

Amning: Det vides ikke, om C1-hæmmer udskilles i human mælk. Amning skal ophøre eller behandling med Cinryze seponeres efter afvejning af fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Trafikfarlighed: Cinryze påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Bivirkninger: *Meget almindelige ($\geq 1/10$):* hovedpine og kvalme, *Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):* overfølsomhed, svimmelhed, opkastning, udslæt, erytem og pruritus. Udslæt/erytem på injektionsstedet, smerter på infusionsstedet og pyreksi. *Ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$):* Hyperglykæmi, venøs trombose, flebitis, brændende venøs fornemmelse, hedetur, hoste, diarré, abdominalsmerter, kontaktdermatitis, hævelse af led, artralgi, myalgi, og ubehag i brystet.

Hos børn i alderen 2-17 år var de eneste bivirkninger hovedpine, kvalme, pyreksi og erytem på infusionsstedet. Samlet var sikkerheden og tolerabiliteten sammenlignelig for børn og voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger: Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk

Formodede bivirkninger bedes også rapporteret til AE.DNK@takeda.com

Udlevering: BEGR.

Tilskud: Intet tilskud.

Pakninger og Priser: Der henvises til dagsaktuel pris på: www.medicinpriser.dk

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Takeda Manufacturing Austria AG.

Denne forkortede produktinformation er omskrevet/forkortet i forhold til EMA produktresumé (05/2022), som vederlagsfrit kan rekvireres fra: Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Denmark, Tel: 4677 1010, e-mail: medinfoemea@takeda.com

05. Okt. 2022

Forkortet produktinformation for Firazyr® (icatibant) 30 mg

Lægemiddelform: Injektionsvæske, opløsning, i fyldt 3 ml injektionssprøjte indeholdende icatibantacetat svarende til 30 mg icatibant.

Indikation: Symptomatisk behandling af akutte anfald af arvet angioødem (HAE) hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og op efter med C1-esterase-inhibitor mangel.

Dosering og administration: *Voksne:* Anbefalet dosis én subkutan injektion af 30 mg. Der bør ikke gives mere end 3 injektioner af Firazyr i løbet af 24 timer. I de kliniske studier blev der ikke indgivet mere end 8 injektioner af Firazyr om måneden. Efter oplæring i subkutan injektionsteknik kan patienterne selv tage Firazyr eller få det indgivet af en omsorgsperson. *Pædiatrisk population:* Den anbefalede dosis hos børn og unge (i alderen 2-17 år) er baseret på legemsvægt, se produktresumé. I det kliniske studie er der ikke indgivet mere end 1 injektion af Firazyr pr. HAE-angreb. Der kan ikke gives anbefaling vedrørende doseringsregimen for børn med en legemsvægt på 12 kg eller derunder. Må kun administreres til børn af omsorgspersoner der er blevet oplært i subkutan injektionsteknik. *Ældre:* Patienter over 65 år har øget systemisk eksponering for icatibant, relevansen for sikkerheden Firazyr er ikke kendt. *Administration:* Subkutan administration, fortrinsvist i abdominalområdet. Firazyr-sprøjterne er kun til engangsbrug.

Kontraindikationer: Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler: Patienter, som ikke tidligere har fået Firazyr, skal have første injektion på hospital eller under vejledning af læge. Forsigtighed ved akut iskæmisk hjertesygdom eller ustabil angina pectoris, samt i ugerne efter et apopleksitilfælde. Patienter med laryngeale anfald bør altid søge læge, og observeres på hospital eller klinik, også efter selvadministration. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. sprøjte, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Interaktion: ACE-hæmmere er kontraindiceret hos patienter med arvet angioødem. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Graviditet og amning: Ingen kliniske data om eksponering for icatibant under graviditet. Bør kun anvendes til gravide, hvis de potentielle gavnlige virkninger retfærdiggør den potentielle risiko for fostret (f.eks. til potentielt livstruende laryngeale anfald). Det er ukendt, om icatibant udskilles i human mælk.

Trafikfarlighed: Patienter skal frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de føler sig trætte eller svimle.

Bivirkninger: >1/10 forsøgspersoner i de kliniske studier udviklede reaktioner på injektionsstedet (hudirritation, hævelse, smerter, kløe, rødme eller brændende fornemmelse). Disse var som regel lette til moderate og forbigående.

Meget almindelige (>1/10): Reaktioner på injektionsstedet. *Almindelige (≥1/100 til <1/10):* Svimmelhed, hovedpine, kvalme, udslæt, erytem, pruritus, pyreksi, forhøjede aminotransferaser. *Ikke kendt:* Urticaria.

Pædiatrisk population: Konsistent med reaktioner observeret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger: Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S. Websted: www.meldenbivirkning.dk

Formodede bivirkninger bedes også rapporteret til AE.DNK@takeda.com **Udlevering og tilskud:** BEGR. Intet tilskud.

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch.

Pakninger og priser: Der henvises til dagsaktuel pris på www.medicinpriser.dk.

Pædiatrisk udstyr: Adapter + 3 ml gradueret sprøjte

Denne forkortede produktinformation er omskrevet/forkortet i forhold til EMA produktresumé (08/2022), som vederlagsfrit kan rekvireres hos Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand,

Tlf: 4677 1010, e-mail: medinfoemea@takeda.com

05. okt. 2022

tak!



Takeda Pharma A/S
Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand
www.takeda.dk

Copyright © 2023 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Alle rettigheder forbeholdes.