

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KANUMA 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат съдържа 2 mg себелипаза алфа (sebelipase alfa)*.

Всеки флакон с 10 ml съдържа 20 mg себелипаза алфа.

*произвежда се в белтък на яйце от трансгенни птици от рода *Gallus* чрез рекомбинантна ДНК (рДНК) технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 33 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Прозрачен до леко опалесцентен, безцветен до леко оцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

KANUMA е показан за дългосрочна ензимна заместителна терапия (ЕЗТ) при пациенти от всички възрасти с дефицит на лизозомна кисела липаза (lysosomal acid lipase, LAL).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с KANUMA трябва да се провежда под наблюдението на медицински специалист, с опит в лечението на пациенти с LAL дефицит, други метаболитни нарушения или хронични чернодробни заболявания. KANUMA трябва да се прилага от обучен медицински специалист, който може да овладява спешни медицински случаи.

Дозировка

Важно е лечение да се започне възможно най-скоро след поставяне на диагноза LAL дефицит.

За указания относно превантивните мерки и наблюдението на реакциите на свръхчувствителност вижте точка 4.4. След възникване на реакция на свръхчувствителност трябва да се обмисли подходяща премедикация в съответствие със стандартните медицински грижи (вж. точка 4.4).

Пациенти с бързо прогресиращ дефицит на LAL с проява през първите 6 месеца от живота
В зависимост от клиничното състояние на пациента препоръчителната начална доза при кърмачета (на възраст < 6 месеца) с бързо прогресиращ LAL дефицит е или 1 mg/kg, или 3 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия веднъж седмично. Трябва да се обмисли по-висока начална доза 3 mg/kg въз основа на тежестта и бързата прогресия на заболяването.

Трябва да се обмисли увеличаване на дозата въз основа на субоптимален отговор на клиничните и биохимичните критерии, включително напр. недостатъчен растеж (особено на обиколката в средата на мишницата (mid-upper arm circumference, MUAC)), влошаващи се биохимични маркери (напр. чернодробни трансминази, феритин, С-реактивен протеин и параметри на коагулацията), персистираща или влошаваща се органомегалия, повишена честота на интеркурентни инфекции и персистиращо влошаване на други симптоми (напр. стомашно-чревни симптоми):

- в случай на субоптимален клиничен отговор трябва да се обмисли повишение на дозата до 3 mg/kg;
- в случай на персистиращ субоптимален клиничен отговор трябва да се обмисли допълнително повишение на дозата до 5 mg/kg.

По-нататъшни корекции на дозата, като понижаване на дозата или удължаване на дозовия интервал, могат да бъдат направени на индивидуална основа в зависимост от постигането и поддържането на терапевтичните цели. В клиничните проучвания е направена оценка на дози, вариращи от 0,35 до 5 mg/kg веднъж седмично, като един пациент получава по-висока доза 7,5 mg/kg веднъж седмично. Не са проучвани дози по-високи от 7,5 mg/kg.

Педиатрични и възрастни пациенти с дефицит на LAL

Препоръчителната доза при деца и възрастни, които нямат бързо прогресиращ LAL дефицит преди 6-месечна възраст, е 1 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия през една седмица. Трябва да се има обмисли повишаване на дозата до 3 mg/kg през една седмица въз основа на субоптимален отговор според клинични биохимични критерии, включващи напр. изоставане в растежа, персистиращи абнормни или влошаващи се стойности на биохимични маркери (напр. показатели за чернодробно увреждане (ALT, AST), показатели за липидния метаболизъм (TC, LDL-c, HDL-c, TG), персистираща или влошаваща се органомегалия и персистиращо влошаване на другите симптоми (напр. стомашно-чревни симптоми).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане въз основа на известните към момента данни за фармакокинетиката и фармакодинамиката на себелипаза алфа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане въз основа на известните към момента данни за фармакокинетиката и фармакодинамиката на себелипаза алфа (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст (≥ 65 години)

Безопасността и ефикасността на себелипаза алфа при пациенти на възраст над 65 години не са оценени и не могат да се препоръчат алтернативни схеми на прилагане за тези пациенти (вж. точка 5.1).

Пациенти с наднормено тегло

Безопасността и ефикасността на себелипаза алфа при пациенти с наднормено тегло не са оценени докрай и поради това към момента не могат да се препоръчат алтернативни схеми на прилагане при тези пациенти.

Педиатрична популация

Приложението на себелипаза алфа при кърмачета с потвърдена полиорганна недостатъчност трябва да бъде по преценка на лекуващия лекар.

Начин на приложение

KANUMA е само за интравенозно (i.v.) приложение.

Общият обем на инфузията трябва да се приложи в продължение на приблизително 2 часа. 1-часова инфузия може да се обмисли при тези пациенти, които получават доза от 1 mg/kg, след като се установи поносимостта на пациента. (За препоръчителните инфузионни обеми вижте точка 6.6.) Периодът на инфузия може да се удължи в случай на повишение на дозата.

KANUMA трябва да се прилага през 0,2 µm филтър (вж. точка 6.6).

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Животозастрашаваща свръхчувствителност (анафилактична реакция) към активното вещество, когато опитите за възобновяване на приложението са неуспешни, към яйца или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложението продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, при пациенти, лекувани със себелипаза алфа; вижте точка 4.8. Поради това трябва да има подходяща медицинска помощ в готовност, когато се прилага себелипаза алфа. Ако възникнат тежки реакции, инфузията на себелипаза алфа трябва незабавно да се спре и да се започне подходящо лечение. Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от повторно прилагане на себелипаза алфа след тежка реакция.

След първата инфузия на себелипаза алфа, включително първата инфузия след повишение на дозата, пациентите трябва да се наблюдават в продължение на 1 час, за да се следи за всякакви признаци или симптоми на анафилаксия или тежка реакция на свръхчувствителност.

Лечението на реакциите на свръхчувствителност може да включва временно прекъсване на инфузията, намаляване на скоростта на инфузия и/или лечение с антихистамини, антипиретици и/или кортикостероиди. При пациенти, които са получили алергични реакции по време на инфузия, повторното прилагане трябва да се извършва с повишено внимание. Ако бъде прекъсната, инфузията може да се възобнови с по-ниска скорост, като се увеличава според поносимостта. Премедикацията с антипиретици и/или антихистамини може да предотврати следващи реакции в случаите, при които се е наложило симптоматично лечение.

В случаи на тежки реакции към инфузията и в случаи на липса или загуба на ефект, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на антитела.

Този лекарствен продукт може да съдържа следи от яйчен протеин. Пациенти, които имат известни алергии към яйца, са били изключвани от клиничните проучвания (вж. точка 4.3).

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. В клиничната програма за себелипаза алфа пациентите се изследват рутинно за антитела срещу лекарството (anti-drug antibodies, ADA) себелипаза алфа, за да се определи потенциала за имуногенност. Пациентите, които имат положителни резултати от тестовете за ADA, са изследвани и за инхибиторна активност на антителата. В клиничните проучвания се открива наличие на инхибиторна активност в някои времеви точки след изходното ниво (вж. точка 4.8). Като цяло не може да се направи заключение за връзката между развитието на ADA/NAb (неутрализиращи антитела, neutralising antibodies, NAb) и свързани реакции на свръхчувствителност или субоптимален клиничен отговор.

В клиничните проучвания 3 пациенти хомозиготни за делеция, засягаща и двата алела на гените за липаза А, лизозомна киселина [LIPA] и холестерол-25-хидроксилаза, развиват инхибиторна активност на антителата, свързана със субоптимален клиничен отговор. На тези пациенти е приложена имуномодулираща терапия или самостоятелно, или в комбинация с трансплантация на хематопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplant, HSCT), или трансплантация на костен мозък (bone marrow transplant, BMT), което довежда до подобрен клиничен отговор на себелипаза алфа.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 33 mg натрий на флакон, еквивалентни на 1,7% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО за възрастен. Прилага се в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) (вж. точка 6.6). Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Тъй като себелипаза алфа представлява рекомбинантен човешки протеин, той е малко вероятен кандидат за лекарствени взаимодействия, медирирани от цитохром Р450 или други взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на себелипаза алфа при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на себелипаза алфа по време на бременност.

Кърмене

Липсват данни от проучвания при кърмещи жени. Не е известно дали себелипаза алфа се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията със себелипаза алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефектите на себелипаза алфа върху фертилитета. Проучванията при животни не показват данни за нарушен фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

KANUMA повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При употребата на себелипаза алфа се съобщава като нежелано събитие замайване, което може да повлияе способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Описаните по-долу данни отразяват експозицията на себелипаза алфа при 125 пациенти в дози, вариращи от 0,35 mg/kg през седмица до 7,5 mg/kg веднъж седмично в клинични проучвания (вж. точка 5.1), с диапазон на продължителност на лечението от 1 ден до 60,5 месеца (5 години).

От всичките 106 деца и възрастни, включени в клиничните проучвания, 102 (96,2%) получават себелипаза алфа в доза 1 mg/kg веднъж през седмица с медиана на продължителност на експозицията 33 месеца (6,59 месеца). Медианата на продължителност на експозицията за 19-те кърмачета, включени в клиничните проучвания, е 35,5 месеца (от 1 ден до 60 месеца).

Най-сериозните нежелани реакции, възникнали при 4% от пациентите в клинични проучвания, са били признаци и симптоми, съответстващи на анафилаксия. Признаците и симптомите са включвали дискомфорт в гърдите, конюнктивална хиперемия, диспнея, хиперемия, оток на клепачите, ринорея, тежък респираторен дистрес, тахикардия, тахипнея, раздразнителност, зачервяване, пруритус, уртикария, стридор, хипоксия, бледост и диария.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Данните в Таблица 1 описват нежеланите реакции, съобщени при кърмачета, които са получавали себелипаза алфа в клинични проучвания. Данните в Таблица 2 описват нежелани реакции, съобщени при деца и възрастни пациенти, които са получавали себелипаза алфа в клинични проучвания.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас (СОК) и честота. Честотите са определени в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при кърмачета, получаващи себелипаза алфа (N = 19 пациенти)

Системо-органен клас по MedDRA	Предпочитан термин по MedDRA	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^a Анафилактична реакция ^b	Много чести
Нарушения на очите	Едем на клепачите	Много чести
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Респираторен дистрес	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Диария	Много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Макулопапулозен обрив	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия Хипертермия,	Много чести

Изследвания	Наличие на специфично за лекарството антитяло Повишена телесна температура Понижена кислородна сатурация Повишено кръвно налягане Повишена сърдечна честота Повишена дихателна честота	Много чести
-------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------

^a Може да включва: раздразнителност, ажитация, повръщане, уртикария, екзема, пруритус, бледост и лекарствена свръхчувствителност

^b Възниква при 3 кърмачета, лекувани в клиничните проучвания. Въз основа на предпочитан термин „анафилактична реакция“ и приложение на критериите на Sampson за определяне на признаци/симптоми, съответстващи на анафилаксия.

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени при деца и възрастни, получаващи себелипаза алфа (N = 106 пациенти)

Системо-органен клас по MedDRA	Предпочитан термин по MedDRA	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^b	Много чести
	Анафилактична реакция ^a	Чести
Нарушения на нервната система	Замайване	Много чести
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Чести
Съдови нарушения	Хиперемия Хипотония	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема Диария	Много чести
	Подуване на корема	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Папулозен обрив	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора Пирексия	Много чести
	Дискомфорт в гърдите Реакция на мястото на инфузията ^b	Чести
Изследвания	Повишена телесна температура	Чести

^a Възниква при 2 пациенти, лекувани в клиничните проучвания. Въз основа на предпочитан термин „анафилактична реакция“ и приложение на критериите на Sampson за определяне на признаци/симптоми, съответстващи на анафилаксия.

^b Може да включва: втрисане, екзема, ларингеален едем, гадене, пруритус, уртикария.

^b Включва: екстравазация на мястото на инфузията, болка на мястото на инфузията и уртикария на мястото на инфузията.

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

Петима от 125 (4%) пациенти, лекувани със себелипаза алфа в клинични проучвания, включително 3 от 19 (16%) кърмачета и 2 от 106 (2%) деца и възрастни, са получили сериозни признаци и симптоми, съответстващи на анафилаксия към себелипаза алфа. Анафилаксия е възникнала по време на инфузията 1 година след започване на лечението.

В клинични проучвания 59 от 125 (47%) пациенти, лекувани със себелипаза алфа, включително 13 от 19 (68%) кърмачета и 46 от 106 (43%) деца и възрастни, са получили поне 1 реакция на свръхчувствителност (подбрани с използване на валидиран, предварително определен набор от термини, групирани за определяне на потенциални реакции на свръхчувствителност). Признаци

и симптоми, които съответстват на реакция на свръхчувствителност, или може да са свързани с такава, но не се ограничават до болка в корема, ажитация, бронхоспазм, втрисане, диария, оток на клепачите, екзема, оток на лицето, хипертония, раздразнителност, ларингеален едем, оток на устните, гадене, едем, бледост, пруритус, пирексия/повишена телесна температура, обрив, тахикардия, уртикария и повръщане. Болшинството реакции са възникнали по време на инфузията или в рамките на 4 часа след завършването ѝ.

Преходна хиперлипидемия

В съответствие с известния механизъм на действие на продукта, след започване на лечението е наблюдавано асимптоматично увеличение на циркулиращите холестерол и триглицериди. Като цяло, това увеличение е възникнало в рамките на първите 2 до 4 седмици и се е подобрило в рамките на следващите 8 седмици на лечение. Вижте точка 5.1.

Имуногенност

Съществува потенциал за имуногенност (вж. точка 4.4). Пациенти са развили антитела срещу лекарството себелипаза алфа (anti-drug antibodies, ADA). В сравнение с деца и възрастни в популацията кърмачета (10/19 пациенти) се наблюдава повишена честота на позитивност за ADA.

Сред 125 пациенти с LAL дефицит, включени в клиничните проучвания, 19/125 (15,0%) пациенти имат положителни изследвания за антитела срещу лекарството (ADA) в определен момент след започване на лечение със себелипаза алфа (9 деца и възрастни пациенти и 10 кърмачета). При децата и възрастните пациенти с LAL дефицит, позитивността за ADA е преходна, като се съобщават общо взето ниски титри за ADA. Персистиране на позитивността за ADA се наблюдава при всичките 10 кърмачета, а персистиране на ADA с по-високи титри се наблюдава при 3 от общо 10 кърмачета. Сред тези 19 пациенти 11 (58%) показват също наличие на инхибиторна активност на антителата (NAb) в определена времева точка след изходното ниво.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания са изследвани дози на себелипаза алфа до 7,5 mg/kg веднъж седмично и не са открити специфични признаци или симптоми след по-високите дози. За лечение на нежелани лекарствени реакции вижте точка 4.4 и 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за храносмилателния тракт и метаболизъм, ензими; АТС код: A16AB14

Дефицит на лизозомна кисела липаза (LAL)

Дефицитът на LAL е рядко заболяване, свързано със значителна заболеваемост и смъртност, което засяга лица от детска до зряла възраст. Дефицитът на LAL при кърмачета представлява спешно медицинско състояние с бързо прогресиране на заболяването в рамките на седмици, което обикновено е с летален изход в рамките на първите 6 месеца от живота. Дефицитът на LAL е автозомно рецесивно лизозомно нарушение на натрупването, което се характеризира с

генетичен дефект, водещ до подчертано намаление или загуба на активност на ензима лизозомна кисела липаза (LAL).

Дефицитът на активност на ензима LAL води до лизозомно натрупване на холестерилови естери и триглицериди в различни клетъчни популации, органи и органни системи, сред които хепатоцити и макрофаги. В черния дроб това натрупване води до хепатомегалия, натрупване на липиди в клетките на черния дроб, повишение на трансминазите, показващо хронично чернодробно увреждане, и прогресия до фиброза, цироза, както и усложнения на терминалната чернодробна недостатъчност. В слезката, дефицитът на LAL води до спленомегалия, анемия и тромбоцитопения. Натрупването на липиди в чревните стени води до малабсорбция и липса на растеж. Дислипидемията е честа и се характеризира с повишени нива на холестерол в липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) и триглицериди, както и ниски нива на холестерол в липопротеините с висока плътност (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), свързани с натрупване на липиди в черния дроб и повишение на трансминазите. В допълнение към чернодробното заболяване, при пациентите с LAL дефицит има повишен риск от сърдечно-съдово заболяване и ускорена атеросклероза.

Механизъм на действие

Себелипаза алфа е рекомбинантна човешка лизозомна кисела липаза (recombinant human lysosomal acid lipase, rhLAL).

Себелипаза алфа се свързва с рецепторите на клетъчната повърхност посредством гликани, експресирани върху протеина, и впоследствие се интернализира в лизозомите. Себелипаза алфа катализира лизозомната хидролиза на холестерилови естери и триглицериди до свободен холестерол, глицерол и свободни мастни киселини. Заместването на активността на ензима LAL води до намаление на липидите в черния дроб и трансминазите, и дава възможност за метаболизиране на холестериловите естери и триглицеридите в лизозомите, водещо до понижаване на LDL-C и не-HDL-C, триглицеридите и до повишение на HDL-C. Като резултат от намаление на субстрата в червата се получава подобрене на растежа.

Клинични проучвания

Кърмачета, страдащи от LAL дефицит

Проучване LAL-CL03

LAL-CL03 е многоцентрово, открито проучване на себелипаза алфа с едно рамо при 9 пациенти на възраст под 24 месеца с потвърдена диагноза LAL дефицит и с липса на растеж или с проява на заболяването преди 6-месечна възраст. Пациентите са имали също бързо прогресиращо чернодробно заболяване и тежка хепатоспленомегалия. Медианата на възрастта на пациентите при започване на приложението е 3 месеца (диапазон = 1 до 6 месеца). Медианата на продължителност на експозицията на себелипаза алфа е 55,6 месеца за пациент (диапазон = 1 ден до 60 месеца). Пациентите са получавали себелипаза алфа в доза 0,35 mg/kg веднъж седмично (qw) за първите 2 седмици, а след това 1 mg/kg веднъж седмично. Въз основа на клиничния отговор увеличение на дозата до 3 mg/kg веднъж седмично е направено след период от 1 месец до 20 месеца след започване на лечение с 1 mg/kg qw за 6 пациенти. Дозата на двама от тези 6 пациенти впоследствие е увеличена до 5 mg/kg веднъж седмично, както позволява протоколът на проучването.

Ефикасността е оценена чрез сравняване на опита по отношение на преживяемостта при пациенти, лекувани със себелипаза алфа, които са преживели след 12-месечна възраст в Проучване LAL-CL03 с историческа кохорта от нелекувани кърмачета, страдащи от LAL дефицит, с подобни клинични характеристики. В LAL-CL03 6 от 9 кърмачета, лекувани със себелипаза алфа, са преживели след 12 месеца (67% 12-месечна преживяемост, 95% CI: 30% до 93%). При продължаващо лечение до 48-месечна възраст още 1 пациент е починал на възраст

15 месеца. В историческата кохорта 0 от 21 кърмачета са преживели след 8-месечна възраст (0% 12-месечна преживяемост, 95% CI: 0% до 16%).

Себелипаза алфа е довел до подобрения на нивата на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) / аспартат аминотрансфераза (АСАТ) (указващи намаляване на чернодробното увреждане) и до повишаване на теглото; подобрения се наблюдават в рамките на първите няколко седмици от лечението и се запазват до края на проучването. От изходното ниво до Седмица 240 (месец 60) средните понижения на АЛАТ и АСАТ са съответно -43,5 U/l и -45,25 U/l. От изходното ниво до Седмица 240 средният перцентил тегло-за-възраст се подобрява от 12,74% на 43,17%, а средните нива на серумния албумин се повишават от 26,9 g/l до 31,98 g/l. Повишение на дозата до 3 mg/kg веднъж седмично е свързано с допълнителни подобрения в повишаването на теглото, лимфаденопатията и серумния албумин.

Проучване LAL-CL08

Проучване LAL-CL08 е многоцентрово, открито проучване на себелипаза алфа при 10 кърмачета \leq 8-месечна възраст с потвърдена диагноза бързо прогресиращ LAL дефицит, което налага спешна интервенция, включително но не само силно подуване на корема и хепатомегалия, отклонения в растежа, нарушение на коагулацията, тежка анемия и/или брат или сестра с бързо прогресиращ LAL дефицит.

Медианата на възрастта на пациентите в проучването в деня на първата инфузия на себелипаза алфа е 3 месеца (диапазон: 0,5 до 4 месеца). Осем (80%) пациенти завършват проучването. Медианата на продължителност на експозицията е 34 месеца (диапазон: 1 до 37 месеца). Двама (20%) пациенти се считат за преждевременно прекъснали поради смърт. Всичките 10 пациенти получават начална доза 1 mg/kg qw. Всеки от 9-те пациенти, които преживяват след Седмица 4, получава повишение на дозата до 3 mg/kg qw, а 7 от тези пациенти получават последващо повишение на дозата до 5 mg/kg qw, както се допуска от протокола на проучването. Един пациент получава допълнително повишение на дозата до 7,5 mg/kg qw. При двама пациенти има последващо понижаване на дозата, което става след успешни процедури на трансплантация; единият пациент получава BMT, а другият пациент получава HSCT. Процентите (95% доверителни интервали [CI]) на пациентите, преживели до 12, 18, 24 и 36-месечна възраст, са съответно 90% (55,5%; 99,7%), 80% (44,4%; 97,5%), 80% (44,4%; 97,5%) и 75% (34,9%; 96,8%). Двама пациенти са на възраст < 36 месеца в момента на завършване на проучването и са изключени от анализа за преживяемост до 36 месеца. В общата популация на проучването се наблюдават понижения на АСАТ, гама глутамилтрансферазата (GGT) и общия билирубин и повишения на серумния албумин с медиана на промените от изходното ниво до последната оценка съответно -34,5 U/l; -66,67 U/l; -63,64 μ mol/l и 33,33 g/l.

Ръстът и теглото се увеличават постепенно. Медианата на промените от изходното ниво на Z-скора на индекса тегло за ръст (weight for height, WFH) е понижаване до Седмица 4. Налице са трайни подобрения, като се започне от Седмица 24. На Седмица 144 медианата на промяна (диапазон) на Z-скора за WFH е 3,07 (-1,0; 5,3) от изходното ниво.

Деца и възрастни с LAL дефицит

Проучване LAL-CL02

Проучване LAL-CL02 е многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 66 деца и възрастни с LAL дефицит. Пациентите са били рандомизирани да получават себелипаза алфа в доза 1 mg/kg (n = 36) или плацебо (n = 30) през една седмица (qow), в продължение на 20 седмици в периода на двойносляпо лечение. Средният възрастов диапазон при рандомизиране е 16,5 години, диапазон 4 - 58 години (36% са на възраст <12 години, а 71% са на възраст < 18 години). За включване в проучването пациентите е трябвало да имат нива на АЛАТ \geq 1,5 X горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN). Болшинството от пациентите (58%) са имали LDL-холестерол > 190 mg/dl при включване в проучването, а 24% от пациентите с LDL-холестерол > 190 mg/dl са на лечение с лекарствени продукти,

намаляващи липидите. От 32-мата пациенти, на които е направена чернодробна биопсия при включване в проучването, 100% са имали фиброза, а 31% - цироза. Възрастовият диапазон на пациентите с доказана чрез биопсия цироза е 4 - 21 години.

Оценени са следните крайни точки: нормализиране на АЛАТ, понижение на LDL-холестерола, понижение на не-HDL-холестерола, нормализиране на АСАТ, понижение на триглицеридите, повишение на HDL-холестерола, понижение на съдържанието на липиди в черния дроб, оценено чрез образно изследване с мултиехо градиентен ядрено-магнитен резонанс (multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging, MEGE-MRI) и подобрене на чернодробната стеатоза, измерена чрез морфометрия.

Статистически значимо подобрене в няколко крайни точки е наблюдавано в групата на лечение със себелипаза алфа, в сравнение с групата на плацебо, при завършването на 20-седмичния двойнослеп период от проучването, както е показано в Таблица 3. Абсолютното намаление на нивото на АЛАТ е -57,9 U/l (-53%) в групата на лечение със себелипаза алфа и -6,7 U/l (-6%) в групата на плацебо.

Таблица 3: Първични и вторични крайни точки за ефикасност в LAL-CL02

Крайна точка	Себелипаза алфа (n = 36)	Плацебо (n = 30)	Р-стойност ^г
Първична крайна точка			
Нормализиране на АЛАТ ^а	31%	7%	0,0271
Вторични крайни точки			
LDL-холестерол, средна промяна в % от изходното ниво	-28%	-6%	< 0,0001
Не-HDL-холестерол, средна промяна в % от изходното ниво	-28%	-7%	< 0,0001
Нормализиране на АСАТ ^б	42%	3%	0,0003
Триглицериди, средна промяна в % от изходно ниво	-25%	-11%	0,0375
HDL-холестерол, средна промяна в % от изходното ниво	20%	-0,3%	< 0,0001
Съдържание на масти в черния дроб ^в , средна промяна в % от изходното ниво	-32%	-4%	< 0,0001

^а Процент пациенти, постигнали нормализиране, определено като 34 или 43 U/l, в зависимост от възрастта и пола.

^б Процент пациенти, постигнали нормализиране, определено като 34-59 U/l, в зависимост от възрастта и пола. Оценен при пациенти с отклонения от нормалните стойности на изходното ниво (n = 36 за себелипаза алфа; n = 29 за плацебо).

^в Оценен при пациенти, изследвани чрез MEGE-MRI (n = 32 за себелипаза алфа; n = 25 за плацебо).

^г Р-стойностите са получени от тест за точност на Fisher за крайни точки на нормализиране и тест на ранговите суми на Wilcoxon за всички други крайни точки.

Двойки чернодробни биопсии на изходно ниво и седмица 20 са налични при една подгрупа пациенти (n = 26). От пациентите с двойки чернодробни биопсии 63% (10/16) от пациентите, лекувани със себелипаза алфа, са имали подобрене на чернодробната стеатоза (най-малко ≥ 5% намаление), измерено чрез морфометрия, в сравнение с 40% (4/10) от пациентите, приемали плацебо. Тази разлика не е статистически значима.

Открит период

Пациенти, които са участвали в Проучване LAL-CL02, са допустими да продължат лечението в откритите периоди на проучването. Шестдесет и шест пациенти са се включили през първия открит период на лечение (до 130 седмици) при доза на себелипаза алфа 1 mg/kg през една

седмица. При пациенти, които са получавали себелипаза алфа по време на двойнослепия период, понижението на нивата на АЛТ по време на първите 20 седмици от лечението се е поддържало и са наблюдавани по-нататъшни подобрения на липидните показатели, включително на нивата на LDL-холестерол, и HDL-холестерол. Дванадесет (12) от 66 пациенти в открития период на лечение са подложени на повишение на дозата до 3 mg/kg през една седмица, на база на клиничния отговор.

Пациентите, приемали плацебо, са имали трайно повишени серумни трансминази и отклонения от нормалните стойности на серумни липиди по време на двойнослепия период. Започването на лечение със себелипаза алфа по време на открития период на лечение е довело до бързо подобрение на нивата на АЛТ и на липидните показатели, включително на нивата на LDL-холестерол и HDL-холестерол, съответстващи на наблюденията при пациентите, лекувани със себелипаза алфа по време на двойнослепия период,

Подобрения в нивата на АЛТ и липидните показатели (нивата на LDL-холестерол и HDL-холестерол) се запазват по време на открития разширен период на лечение за максимум 256 седмици (5 години) с обща средна продължителност на лечението 42,5 месеца.

Проучване LAL-CL01/LAL-CL04

В отделно открито проучване (LAL-CL01/LAL-CL04) при възрастни пациенти с LAL дефицит, подобренията на нивата на серумните трансминази и на липидите се задържат през 260-седмичния период на лечение. Осем от девет пациенти преминават от Проучване LAL-CL01 след 4 седмици лечение (0,35 mg/kg qw, 1 mg/kg qw или 3 mg/kg qw) в Проучване LAL-CL04 (1 mg/kg qow или 3 mg/kg qow), като 5 пациенти получават доза 1 mg/kg qow, а 3 пациенти получават доза 3 mg/kg qow. В периода, през който пациентите не приемат лечение със себелипаза алфа, се наблюдава повишение на серумните трансминази и LDL-холестерола и понижение на HDL-холестерола.

Проучване LAL-CL06

LAL-CL06 е многоцентрово, открито проучване при 31 деца и възрастни с LAL дефицит и е предназначено да включва пациенти, които може да не са били допуснати в предишни клинични проучвания поради възраст, прогресия на заболяването, предходно лечение с хематопоеични стволови клетки или чернодробна трансплантация, по-редки прояви на заболяването или характеристики на заболяването, които не позволяват участие в контролирано с плацебо проучване. Изисква се най-малко 4 пациенти в проучването да са на възраст между 2 и 4 години. Проучването се състои от период на скрининг до 45 дни, период на лечение до максимум 96 седмици и разширен период на лечение до максимум 48 седмици (общо максимум 144 седмици лечение). Медианата на продължителност на експозицията на себелипаза алфа е 33 месеца (диапазон: 14 до 33,5 месеца).

Двадесет и осем от всичките 31 пациенти завършват 96-седмичния период на лечение (1 пациент спира лечението на седмица 61 поради оттегляне на съгласието, 1 пациентка на седмица 64 поради бременност и 1 пациент на седмица 76 поради преминаване на общоприета терапия). Двадесет и пет от 28-те пациенти, които завършват 96-седмичния период на лечение, продължават да получават лечение със себелипаза алфа по време на разширения период на лечение. Всичките 31 пациенти получават себелипаза алфа в начална доза 1 mg/kg qow. Тринадесет от общо 31 пациенти получават повишение на дозата, както се допуска от протокола на проучването. Единадесет от тези 13 пациенти имат начално повишение на дозата от 1 mg/kg qow до 3 mg/kg qow, а 4 от тях имат допълнително повишение на дозата до 3 mg/kg qw.

Серумните трансминази (АЛТ/АСАТ) са повишени на изходното ниво при приблизително 75% от пациентите, а приблизително половината от пациентите имат нива > 1,5 x ULN. Пониженията на АЛТ и АСАТ се проявяват до седмица 4 и се запазват по време на

дългосрочното лечение със себелипаза алфа със средни промени от изходното ниво до седмица 144 от съответно -40,3 U/l (-32,0%) и -42,2 U/l (34,2%).

Преходни повишения на общия холестерол, не-HDL-C и LDL-C се наблюдават скоро след започване на лечението (седмица 4), а след това до следващата оценка на седмица 8 нивата спадат под изходното ниво. Това наблюдение съответства на мобилизация на кумулирани липидни субстрати от засегнатите тъкани и се констатира и при предишни клинични проучвания на себелипаза алфа. Продължаващата дългосрочна терапия със себелипаза алфа довежда до подобрене на серумния липиден профил със средни промени от изходното ниво до седмица 144 в LDL-C, триглицеридите и не-HDL-C от съответно -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl и -63,7 mg/dl и средни процентни промени от съответно -31,2%, -19,1% и -30,3%. Наблюдава се повишение в нивата на HDL-C със средно повишение от изходното ниво до седмица 144 от 10,2 mg/dl и средно процентно повишение от 39,7%.

Данни от чернодробна биопсия при популацията деца и възрастни

Чернодробната биопсия е приетият стандарт за хистологична оценка на активността на чернодробно заболяване и фиброза, въпреки ограничения като вариабилност на пробите, потенциални усложнения при инвазивна техника и субективност при точкуването.

Чернодробни биопсии от 59 пациенти, включени в Проучвания LAL-CL02 и LAL-CL06, са оценени от независим патолог в централна лаборатория при заслепяване за времевата точка на оценката и принадлежността към групата за лечение. Всички биопсии са оценени полуколичествено за хистологични характеристики като скор за фиброза на Ishak, портално възпаление, лобуларно възпаление, макровезикуларна стеатоза и микровезикуларна стеатоза. Използвана е компютърна морфометрия за количествено определяне на процента на стеатозата, фиброгенните клетки, колагена и макрофагите.

Чернодробните биопсии са оценени за скорове за фиброза на Ishak при 59 пациенти на изходното ниво и 38 пациенти на Месец 12 (т.е. 12 месеца след експозицията на себелипаза алфа). Тридесет и шест (36) пациенти имат скор на Ishak и на изходното ниво, и на Месец 12.

На изходното ниво 3 от 59 пациенти (5%) имат скор на Ishak 0 (липса на фиброза), а 15 (25%) пациенти имат скор на Ishak 6, което показва установена или напреднала цироза. Скорът на Ishak се подобрява до Месец 12, когато 9 от 38 пациенти (24%) имат скор на Ishak 0, а 7 пациенти (18%) имат скор на Ishak 6. Като цяло 31 от 36 пациенти (86,1%) имат скор на Ishak, който е подобрен или не е прогресирал на Месец 12. Десет пациенти (28%) имат ≥ 2 пункта понижение на скор на Ishak от изходното ниво до Месец 12, включително промени от стадий 2 до стадий 0, от стадий 3 до стадии 1 и 0, от стадий 5 до стадий 0 (> 3 пункта понижение) и от стадий 6 до стадии 4 и 3. Като цяло тези 10 пациенти с ≥ 2 пункта понижение на скор на Ishak за различните стадии също имат значителни подобрения при други свързани с проучването оценки като понижение на АЛТ, LDL-C, HDL-C и не-HDL-C за същия времеви период.

Въз основа на критериите за допустимост пациентите в Проучване LAL-CL06 се очаква да имат общо взето повече цироза и непроследимо заболяване отколкото пациентите в Проучване LAL-CL02, поради по-напреднало чернодробно заболяване на изходното ниво. Находките от чернодробните биопсии в Проучвания LAL-CL02 и LAL-CL06 съответстват помежду си. На изходното ниво и при двете проучвания мнозинството пациенти имат микровезикуларна стеатоза (57 от 59,97%), включително 45 от 59 пациенти (76%) със скор 4 (скала 0-4, като тежка се дефинира като 4 и еквивалентно на $> 66\%$ участие/заместване на хепатоцити), както се очаква при подлежащото заболяване. На месец 12 процентът на пациентите с тежка микровезикуларна стеатоза се понижава, като 17 от 38 пациенти (45%) имат $> 66\%$ участие/заместване на хепатоцити (скор 4).

Педиатрична популация

Осемдесет и осем от 125 пациенти (70%), които са получавали себелипаза алфа по време на клиничните проучвания, са били в педиатричната и юношеската възрастови групи (от 1 месец до 18 години) по времето на първата доза. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8 и 5.1.

Регистър за LAL дефицит

Медицинските или здравните специалисти се насърчават да участват и да записват всички пациенти, диагностицирани с LAL дефицит, в регистъра за LAL дефицит.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на себелипаза алфа при деца и възрастни е определена с помощта на популяционен фармакокинетичен анализ на 102 пациенти с LAL дефицит, които са получавали интравенозни инфузии на себелипаза алфа в 4 клинични проучвания LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 и LAL-CL06 (Таблица 4).

Прогнозните параметри на фармакокинетиката и експозицията на себелипаза алфа от клиничните изпитвания са представени по възрастови групи в Таблица 4.

Таблица 4: Средни (SD) прогнозни параметри на фармакокинетиката и експозицията след многократно прилагане на 1 mg/kg себелипаза алфа при пациенти с LAL дефицит по възрастови групи

Параметър	Възраст < 4 години (N = 5)	Възраст 4 до < 12 години (N = 32)	Възраст 12 до < 18 години (N = 34)	≥ 18 години (N = 31)
CL (l/h)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/h)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V _c (l)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V _{ss} (l)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{½β} (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × h/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Бележка: Изчисленията са получени от данни от Проучвания LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 и LAL-CL06.

AUC_{ss} = площ под кривата плазмена концентрация-време в стационарно състояние; CL = клирънс; C_{max,ss} = максимална наблюдавана серумна концентрация в условия на стационарно състояние;

PK = фармакокинетика; Q = периферен клирънс; t_{½β} = терминален елиминационен полуживот;

V_c = централен обем на разпределение; V_{ss} = Обем на разпределение в стационарно състояние

Линейност/нелинейност

Не могат да се направят заключения за линейността на фармакокинетиката на себелипаза алфа поради ограничените данни при по-висока експозиция. Не се наблюдава кумулиране на лекарството след доза 1 mg/kg или 3 mg/kg през седмица, въпреки че наблюденията за кумулиране на лекарството при 3 mg/kg през седмица се основават на ограничен брой пациенти. Не се очаква кумулиране след приложение веднъж седмично поради относително бърз лекарствен клирънс.

Специални популации

По време на ковариационния анализ на популяционния фармакокинетичен модел за себелипаза алфа е установено, че възрастта, полът и ензимната матурация не оказват съществено влияние върху CL (лекарствен клирънс) и V_c (централен обем на разпределение) на себелипаза алфа. Телесното тегло и телесната повърхност са значими ковариати за CL. Себелипаза алфа не е изследван при пациенти на възраст 65 или повече години.

Има ограничена информация за фармакокинетиката на себелипаза алфа при пациенти, които не принадлежат към бялата раса.

Себелипаза алфа е протеин и се очаква да се разгражда метаболитно чрез пептидна хидролиза. В резултат на това, нарушената чернодробна функция не се очаква да засегне фармакокинетиката на себелипаза алфа. Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречното елиминиране на себелипаза алфа се счита за второстепенен път на клирънс. Липсват данни при пациенти с бъбречно увреждане.

Имуногенност

Както с всички терапевтични протеини, съществува потенциал за развитие на имуногенност (вж. точка 4.8).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват конкретен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни, или за фертилитета, ембриофеталното и пери- и постнаталното развитие при плъхове и зайци. Проучванията за хронична токсичност при ювенилни дългоопашати макаци не са показали токсичност при дози до 3 пъти по-високи от препоръчителната доза при кърмачета и 10 пъти по-високи от препоръчителната доза при възрастни/деца. Не са наблюдавани нежелани находки при проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове и зайци, в дози до най-малко 10 пъти по-високи от препоръчителната доза при възрастни/деца, и в проучвания за фертилитета и пери- и постнаталното развитие при плъхове, в дози до 10 пъти по-високи от препоръчителната дозата при възрастни/деца.

Проучвания за оценка на мутагенния и карциногенен потенциал на себелипаза алфа не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Човешки серумен албумин
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 2 години

След разреждане: Доказана е химическа и физична стабилност по време на употреба за период до 24 часа при 2°C до 8°C или до 12 часа при под 25 °C.

От микробиологична гледна точка, разределеният разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба на разтвора са

отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2 °С до 8 °С, или до 12 часа при под 25 °С, освен ако разреждането е направено при контролирани и одобрени асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°С до 8°С).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен стъклен флакон (тип I) със запушалка от силиконизирана бутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче, съдържащ 10 ml концентрат.

Вид опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон KANUMA е само за еднократна употреба. KANUMA трябва да се разреди с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като се използва асептична техника. Разределеният разтвор трябва да се прилага на пациенти, като се използва инфузионна система с ниско свързване на протеини, оборудван с филтър с ниско свързване на протеини 0,2 µm, с площ на повърхността по-голяма от 4,5 cm², с цел предотвратяване на запушване на филтъра.

Подготовка на инфузията със себелипаза алфа

KANUMA трябва да се подготви и използва в съответствие със следните стъпки. Трябва да се използва асептична техника.

- a. Трябва да се определи броят на флаконите, които трябва да се разреждат за инфузията, въз основа на теглото и предписаната доза за пациента.
- b. Препоръчва се флаконите с KANUMA да се оставят да достигнат температура между 15 °С и 25 °С преди разреждане, за да се сведе до минимум възможността за образуване на частици от протеина себелипаза алфа в разтвора. Флаконите не трябва да се оставят извън хладилника за повече от 24 часа преди разреждане за инфузия. Флаконите не трябва да се замразяват, нагряват или поставят в микровълнова печка, и трябва да се предпазват от светлина.
- c. Флаконите не трябва да се разклащат. Преди разреждане, концентратът във флаконите трябва да се огледа; концентратът трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до леко оцветен (жълт). Поради протеинния характер на лекарствения продукт може да има лека флокулация (напр. тънки полупрозрачни фибри) в концентрата във флакона и той да е приемлив за употреба.
- d. Не използвайте концентрата, ако той е мътен или ако има видими частици.
- e. Бавно трябва да се изтеглят до 10 ml концентрат от всеки флакон и да се разреждат с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Вижте Таблица 5 за препоръчителните общи инфузионни обеми според диапазона на теглото. Разтворът трябва да се смеси внимателно и да не се разклаща.

Таблица 5: Препоръчителни инфузионни обеми *

Диапазон на теглото (kg)	Доза 1 mg/kg	Доза 3 mg/kg	Доза 5 mg/kg**
	Общ обем на инфузия (ml)	Общ обем на инфузия (ml)	Общ обем на инфузия (ml)
1-2,9	4	8	12
3-5,9	6	12	20
6-10,9	10	25	50
11-24,9	25	50	150
25-49,9	50	100	250
50-99,9	100	250	500
100-120,9	250	500	600

* Обемът за инфузия трябва да се базира на предписаната доза и трябва да се приготви до крайна концентрация на себелипаза алфа 0,1 - 1,5 mg/ml.

** За пациенти с LAL дефицит, проявен в рамките на първите 6 месеца от живота, които не постигат оптимален клиничен отговор с доза 3 mg/kg.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1033/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 август 2015 г.

Дата на последно подновяване: 23 април 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Fujifilm Diosynth Biotechnologies USA Inc
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park
North Carolina
NC 27709
СЪЕДИНЕНИ ЩАТИ

Alexion Pharma International Operations Limited (APIOL)
Alexion Athlone Manufacturing Facility (AAMF)
Monksland Industrial Estate
Monksland
Athlone
Roscommon
N37 DH79
ИРЛАНДИЯ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Обединено кралство

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускането на пазара на Капума във всяка държава членка, Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на учебния материал, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всякакви други аспекти на програмата, с националните компетентни власти.

Учебният материал има за цел да насърчи медицинските специалисти да записват пациентите в съответните проспективни регистри на заболяването и клиничните резултати на пациенти с дефицит на лизозомна кисела липаза (LAL) за да се наблюдава ефикасността и безопасността на Капума (Регистър за LAL дефицит), с особено внимание към реакциите на свръхчувствителност, включително анафилаксия, и развитието на антитела срещу лекарството (ADA), влияещи върху отговора към лекарството.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където се предлага Капума, всички медицински специалисти, от които се очаква да използват Капума, имат достъп до учебните материали. Учебните материали за лекаря трябва да съдържат:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти

Ръководството за медицински специалисти трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Предупреждение и предпазни мерки във връзка с риска от свръхчувствителност, включително анафилаксия, или развитие на ADA, като се обръща особено внимание на симптоми, време до възникване и тежест.
- Информация за това как да се лекуват пациенти, страдащи от тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия.
- Подробности за това как да се следи за потенциално образуване на ADA след започване на лечение с Капума, особено при пациенти на Капума, които получават клинично значими реакции на свръхчувствителност или потенциална загуба на клиничен отговор.
- Информация за медицинските специалисти, че е отговорност на ПРУ да предостави теста за наблюдение за ADA-положителни пациенти, включително условията за изискване на теста.

- Информация за текущия регистър за LAL дефицит, включително важноста на записването на пациенти, както и онези, които не са лекувани с Капима, и условията за участие.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (ПМПБ): Регистър за LAL дефицит: Неинтервенционален, многоцентров, проспективен регистър на заболяването и клиничните резултати при пациенти с дефицит на лизозомна кисела липаза, с цел по-задълбочено разбиране на заболяването, неговата прогресия и всички свързани усложнения, както и за оценка на дългосрочната ефикасност (нормализиране на чернодробната функция) и безопасност на Капима (при конкретни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, и развитие на антитела срещу лекарството, потенциално влияещи върху отговора към лекарството), в съответствие със съгласувания протокол.</p>	<p>Междинни доклади, очаквани на всеки 2 години.</p> <p>Окончателен доклад за проучването, очакван през януари 2027 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KANUMA 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
себелипаза алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от концентрата съдържа 2 mg себелипаза алфа. Всеки флакон съдържа 20 mg себелипаза алфа в 10 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Натриев цитрат

Лимонена киселина монохидрат

Човешки серумен албумин

Вода за инжекции

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон 10 ml

20 mg/10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разреждане.

Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1033/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}
SN {номер}
NN {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

10 ml ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

KANUMA 2 mg/ml стерилен концентрат
sebelipase alfa
i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/10 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

KANUMA 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор себелипаза алфа (sebelipase alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Ви е или детето Ви сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KANUMA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен KANUMA
3. Как се прилага KANUMA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KANUMA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява KANUMA и за какво се използва

KANUMA съдържа активното вещество себелипаза алфа. Себелипаза алфа е подобен на естествено срещащия се ензим лизозомна кисела липаза (LAL), която организъмът използва, за да разгражда мастите. Тя се използва за лечение на пациенти от всички възрасти с дефицит на лизозомна кисела липаза (LAL).

Дефицитът на LAL е генетично заболяване, което води до увреждане на черния дроб, висок холестерол в кръвта и други усложнения, дължащи се на натрупване на определени видове масти (холестеролови естери и триглицериди).

Как действа KANUMA

Това лекарство се използва за ензимна заместителна терапия. Това означава, че то замества липсващия или дефектен ензим LAL при пациенти с LAL дефицит. Това лекарство действа като намалява натрупването на масти, което причинява здравословни проблеми, включително нарушен растеж, чернодробно увреждане и сърдечни усложнения. То подобрява също нивата на масти в кръвта, включително повишен LDL (лош холестерол) и триглицериди.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен KANUMA

Не трябва да Ви бъде прилаган KANUMA:

- Ако Ви е или детето Ви сте получили животозастрашаваща алергична реакция към себелипаза алфа, която не може да бъде овладяна, след повторно приложение на лекарството, или към яйца, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

- Ако се лекувате с KANUMA, Вие или детето Ви може да получите нежелана реакция, докато се прилага лекарството, или часове след вливането (вижте точка 4). Това е известно като реакция към вливането, която понякога може да бъде тежка и да включва алергична реакция, която може да бъде животозастрашаваща и да изисква медицинско лечение. Когато на Вас или на Вашето дете бъде приложен за първи път KANUMA, Вие трябва да бъдете наблюдавани от медицински специалист в продължение на 1 час за признаци на реакция към вливането. **Ако такава тежка нежелана реакция възникне при Вас или детето Ви, потърсете спешна медицинска помощ.** Ако Вие или детето Ви имате реакция към вливането, на Вас или на детето Ви може да се дадат допълнителни лекарства за лечение и за предотвратяване на бъдещи реакции. Тези лекарства може да включват антихистамини, лекарства за понижаване на температурата и/или кортикостероиди (вид противовъзпалителни лекарства).
Ако реакцията към вливането е тежка, Вашият лекар може да спре вливането на KANUMA и да започне да прилага подходящо лечение на Вас или на детето Ви.
- По време на лечението може да се образуват белтъци в кръвта срещу KANUMA, наречени също антитела срещу лекарството. Говорете с Вашия лекар, ако забележите понижена ефикасност на KANUMA.
- Това лекарство може да съдържа яйчни протеини. Ако Вие или детето Ви имате алергия към яйца или анамнеза за алергии към яйца, кажете това на Вашия лекар или медицинска сестра (вижте „**Не трябва да Ви бъде прилаган KANUMA**“).

Други лекарства и KANUMA

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето Ви използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност

Липсват данни от употребата на себелипаза алфа при бременни жени. Като предпазна мярка KANUMA не трябва да се използва при бременност.

Кърмене

Не е известно дали себелипаза алфа преминава в кърмата. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето или да се спре прилагането на KANUMA, като се има предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от KANUMA за майката.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

KANUMA може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежеланите реакции към себелипаза алфа включват замаяване, което може да повлияе способността за шофиране или работа с машини.

KANUMA съдържа натрий

Когато бъде разтворено с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за венозно приложение, това лекарство в препоръчителната доза съдържа 33 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол). Това количество е еквивалентно на 1,7% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето Ви сте на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как се прилага KANUMA

Дозата, която Вие или детето Ви получавате, е на база на съответното телесно тегло.

Кърмачета (на възраст < 6 месеца)

За пациенти, които са кърмачета с признаци и симптоми на заболяването, препоръчителната начална доза е 1 mg/kg или 3 mg/kg веднъж седмично. Може да се обмисли корекция на дозата въз основа на това доколко добър е отговорът при детето Ви към лечението.

Деца и възрастни

Препоръчителната доза е 1 mg на kg телесно тегло, прилагани през една седмица чрез вливане във вена. Може да се обмисли корекция на дозата в зависимост от това колко добре Ви е или Вашето дете отговаряте на лечението.

Всяко вливане ще продължи приблизително 1 до 2 часа. Ви е или Вашето дете може да бъдете наблюдавани от Вашия лекар или медицинска сестра за още един час след вливането. KANUMA трябва да се започне на колкото може по-ранна възраст и е предназначен за продължителна употреба.

Вашият лекар или медицинска сестра ще прилагат KANUMA на Вас или на детето Ви чрез вливане във вена. Лекарството ще се разрежда, преди да бъде приложено.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции са наблюдавани, докато на пациентите е прилагано лекарството или малко след това (реакции към вливането). Най-сериозните нежелани реакции могат да включват алергична реакция (наблюдавана много често [може да засегне повече от 1 на 10 души] при кърмачета на възраст под 6 месеца или често [може да засегне до 1 на 10 души] при деца и възрастни) със симптоми, включващи затруднено дишане, ускорено дишане, ускорен пулс, дискомфорт в гърдите, лек оток на клепачите, зачервени очи, хрема, зачервяване, уртикария, сърбеж, диария, бледост, хрипове, ниско ниво на кислород в кръвта, зачервяване на кожата и раздразнителност. **Ако такива симптоми възникнат при Вас или детето Ви, потърсете спешна медицинска помощ.** Ако Ви е или детето Ви имате реакция към вливането, може да се наложи да Ви се дадат допълнителни лекарства за лечение и за предотвратяване на бъдещи реакции. Ако реакцията към вливането е тежка, Вашият лекар може да спре вливането на KANUMA във вената и да започне да прилага подходящо лечение.

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души) нежелани реакции, съобщени при кърмачета (на възраст от 1 до 6 месеца), са:

Свръхчувствителност (раздразнителност, възбуда, повръщане, уртикария, екзема, сърбеж, бледост и лекарствена свръхчувствителност), тежки алергични реакции (анафилактични реакции)

Оток на клепачите

Ускорен пулс

Затруднено дишане

Диария, повръщане

Обрив, надигнат обрив

Висока температура

Понижен кислород в кръвта, повишено кръвно налягане, ускорено дишане, развитие на белтъци в кръвта

Много често (може да засегнат 1 на 10 души или повече) нежелани реакции, съобщени при деца и юноши (на възраст от 4 до 18 години) и възрастни, са:

Свръхчувствителност (втрисане, екзема, ларингеален оток, гадене, сърбеж и уртикария)

Замайване

Болка в стомаха, диария

Умора, висока температура

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души) нежелани реакции, съобщени при деца и юноши (на възраст от 4 до 18 години) и възрастни, са:

Тежка алергична реакция (анафилактична реакция),
Ускорен пулс
Зачервяване на кожата, ниско кръвно налягане
Задух
Подуване на стомаха
Обрив, червена оточна кожа
Дискомфорт в гърдите, реакция на мястото на инфузията

Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца са подобни на тези при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или детето Ви получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате KANUMA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C). Да не се замразява. Да не се разклаща. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За разредени разтвори се препоръчва незабавна употреба. Ако не се използва веднага, разреденият разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2 °C до 8 °C или до 12 часа при под 25 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа KANUMA

- Активното вещество е себелипаза алфа. Всеки ml концентрат съдържа 2 mg себелипаза алфа. Всеки флакон съдържа 20 mg себелипаза алфа в 10 ml.
- Другите съставки са натриев цитрат (вижте точка 2, „KANUMA съдържа натрий“), лимонена киселина монохидрат, човешки серумен албумин и вода за инжекции.

Как изглежда KANUMA и какво съдържа опаковката

KANUMA се предлага като концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Това е разтвор, който е бистър до леко опалесцентен и безцветен до леко оцветен.

Количество в една опаковка: 1 флакон, съдържащ 10 ml концентрат.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Франция

Производител:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Обединено кралство

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 0 8 557 727 50

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Всеки флакон KANUMA е само за еднократна употреба. KANUMA трябва да се разрежи с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като се използва асептична техника. Разреженият разтвор трябва да се прилага на пациенти, като се използва инфузионна система с ниско свързване на протеини, оборудван с филтър с ниско свързване на протеини 0,2 µm с площ на повърхността, по-голяма от 4,5 cm², с цел предотвратяване на запушване на филтъра.

Подготовка на инфузията със себелипаза алфа

KANUMA трябва да се подготви и използва в съответствие със следните стъпки. Трябва да се използва асептична техника.

- a. Трябва да се определи броят на флаконите, които трябва да се разредят за инфузията, въз основа на теглото и предписаната доза на пациента.

- b. Препоръчва се флаконите с KANUMA да се оставят да достигнат температура между 15 °C и 25 °C преди разреждане, за да се сведе до минимум възможността за образуване на частици от протеина себелипаза алфа в разтвора. Флаконите не трябва да се оставят извън хладилника за повече от 24 часа преди разреждане за инфузия. Флаконите не трябва да се замразяват, нагряват или поставят в микровълнова печка, и трябва да се предпазват от светлина.
- c. Флаконите не трябва да се разклащат. Преди разреждане, концентратът във флаконите трябва да се огледа; концентратът трябва да бъде бистър до леко опалесцентен, безцветен до леко оцветен (жълт). Поради протеинния характер на лекарствения продукт, може да има лека флокулация (напр. тънки полупрозрачни фибри) в концентрата във флакона и той да е приемлив за употреба.
- d. Не използвайте концентрата, ако той е мътен или ако има видими частици.
- e. Бавно трябва да се изтеглят до 10 ml концентрат от всеки флакон и да се разреждат с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Вижте Таблица 1 за препоръчителните общи инфузионни обеми според диапазона на теглото. Разтворът трябва да се смеси внимателно и да не се разклаща.

Таблица 1: Препоръчителни инфузионни обеми *

Диапазон на теглото (kg)	Доза 1 mg/kg	Доза 3 mg/kg	Доза 5 mg/kg**
	Общ обем за инфузия (ml)	Общ обем за инфузия (ml)	Общ обем за инфузия (ml)
1-2,9	4	8	12
3-5,9	6	12	20
6-10,9	10	25	50
11-24,9	25	50	150
25-49,9	50	100	250
50-99,9	100	250	500
100-120,9	250	500	600

* Обемът за инфузия трябва да се базира на предписаната доза и трябва да се приготви до крайна концентрация на себелипаза алфа 0,1 - 1,5 mg/ml.

** За пациенти с LAL дефицит, проявен в рамките на първите 6 месеца от живота, които не постигат оптимален клиничен отговор с доза 3 mg/kg.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.