

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KANUMA 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 2 mg sebelipase alfa*.

Hvert hætteglas med 10 ml indeholder 20 mg sebelipase alfa.

* produceret i æggehvide fra transgene *Gallus* ved rekombinant DNA (rDNA)- teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 33 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar til svagt opaliserende, farveløs til svagt farvet opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

KANUMA er indiceret til langvarig enzymerstatningsterapi (ERT) hos patienter i alle aldre med lysosomal sur lipase (LAL)-mangel.

4.2 Dosering og administration

Behandling med KANUMA skal superviseres af sundhedspersonale med erfaring i behandling af LAL-mangel, andre stofskiftesygdomme eller kroniske leversygdomme. KANUMA skal administreres af uddannet sundhedspersonale, som kan håndtere akutte kliniske situationer.

Dosering

Det er vigtigt, at behandlingen initieres så hurtigt som muligt efter diagnosticering af LAL-mangel.

For instruktioner i forebyggende foranstaltninger og monitorering af overfølsomhedsreaktioner, se pkt. 4.4. Efter forekomst af en overfølsomhedsreaktion skal relevant forbehandling overvejes i overensstemmelse med gældende retningslinjer (se pkt. 4.4).

Patienter med hurtigt progredierende LAL-mangel inden for de første 6 levemåneder

Den anbefalede startdosis til spædbørn (< 6 måneder) med hurtigt progredierende LAL-mangel er enten 1 mg/kg eller 3 mg/kg som intravenøs infusion én gang ugentligt afhængigt af patientens kliniske status. En højere startdosis på 3 mg/kg skal overvejes på basis af sygdommens sværhedsgrad og en hurtig sygdomsprogression.

Dosisoptrapninger skal overvejes baseret på suboptimalt respons på kliniske og biokemiske kriterier, herunder f.eks. dårlig vækst (især omkreds midt på overarmen), forværring af biokemiske markører (f.eks. levertransaminaser, ferritin, C-reaktivt protein og koagulationsparametre), organomegali, som persisterer eller forværres, øget hyppighed af samtidige infektioner og persisterende forværring af andre symptomer (f.eks. gastrointestinale symptomer):

- en dosisoptrapning til 3 mg/kg skal overvejes i tilfælde af suboptimalt klinisk respons;
- en yderligere dosisoptrapning op til 5 mg/kg skal overvejes i tilfælde af vedvarende suboptimalt klinisk respons.

Yderligere dosisjusteringer, såsom reduktion af dosis eller forlængelse af dosisintervallet, kan foretages på individuel basis baseret på opnåelse og opretholdelse af behandlingsmål. I kliniske studier blev doser i intervallet fra 0,35 til 5 mg/kg én gang ugentligt evalueret, idet én patient fik en højere dosis på 7,5 mg/kg én gang ugentligt. Der er ikke blevet undersøgt doser på mere end 7,5 mg/kg.

Pædiatriske og voksne patienter med LAL-mangel

Den anbefalede dosis til børn og voksne, der ikke udviser hurtigt progredierende LAL-mangel før 6-månedersalderen, er 1 mg/kg som intravenøs infusion én gang hver anden uge. Dosisoptrapning til 3 mg/kg én gang hver anden uge skal overvejes baseret på suboptimalt respons på kliniske biokemiske kriterier, herunder f.eks. vedvarende dårlig vækst eller forringede biokemiske markører (f.eks. parametre for leverskade (ALAT, ASAT), parametre for lipidmetabolismen (TC, LDL-c, HDL-c, TG), vedvarende eller forværret organomegali og vedvarende forværring af andre symptomer (f.eks. mave-tarm-symptomer).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Baseret på den aktuelle viden om sebelipase alfas farmakokinetik og farmakodynamik anbefales dosisjustering ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på den aktuelle viden om sebelipase alfas farmakokinetik og farmakodynamik anbefales dosisjustering ikke hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre population (≥ 65 år)

Sebelipase alfas sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er ikke blevet evalueret, og alternative dosisregimer for disse patienter kan ikke anbefales for disse patienter (se pkt. 5.1).

Overvægtige patienter

Sebelipase alfas sikkerhed og virkning hos overvægtige patienter er ikke blevet grundigt evalueret, og alternative dosisregimer for disse patienter kan derfor ikke anbefales på nuværende tidspunkt.

Pædiatrisk population

Administration af sebelipase alfa til spædbørn med bekræftet multiorgansvigt bør finde sted efter den behandlende læges skøn.

Administration

KANUMA er kun til intravenøs (i.v.) administration.

Det samlede infusionsvolumen skal administreres over ca. 2 timer. Infusion over 1 time kan overvejes for de patienter, der får dosen på 1 mg/kg, når patienttolerabiliteten er klarlagt. (Se de anbefalede infusionsvolumener i pkt. 6.6). Infusionsperioden kan forlænges i tilfælde af dosisøgning.

KANUMA skal administreres gennem et 0,2 µm filter (se pkt. 6.6).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livstruende overfølsomhed (anafylaktisk reaktion) over for det aktive stof, når forsøg på gentagen provokation (*rechallenge*) ikke lykkes, eller over for æg eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi

Der er indberettet overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, hos patienter, der blev behandlet med sebelipase alfa, se pkt. 4.8. Relevante nødhjælpsforanstaltninger skal derfor være umiddelbart tilgængelig, når sebelipase alfa administreres. Hvis der forekommer alvorlige reaktioner, skal infusion af sebelipase alfa straks standses og relevant behandling initieres. Risici og fordele ved genadministration af sebelipase alfa efter en alvorlig reaktion skal overvejes.

Efter første infusion af sebelipase alfa, herunder første infusion efter en dosisstigning, skal patienterne overvåges i 1 time for eventuelle tegn eller symptomer på anafylaksi eller en alvorlig overfølsomhedsreaktion.

Behandling af overfølsomhedsreaktioner kan omfatte midlertidig afbrydelse af infusionen, sænkning af infusionshastigheden og/eller behandling med antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider. Hos patienter, der har oplevet allergiske reaktioner under infusion, skal der udvises forsigtighed ved genadministration. Hvis en infusion afbrydes, kan den genoptages ved en lavere hastighed, som kan øges, hvis det tolereres. Forbehandling med antipyretika og/eller antihistaminer kan forbygge efterfølgende reaktioner i de tilfælde, hvor der var behov for symptomatisk behandling.

I tilfælde af alvorlige infusionsreaktioner og i tilfælde af mangel på eller tab af effekt skal patienten testes for tilstedeværelse af antistoffer.

Dette lægemiddel kan indeholde spor af æggeproteiner. Patienter med kendt allergi over for æg blev udelukket fra de kliniske studier (se pkt. 4.3).

Immunogenicitet

Som for alle andre terapeutiske proteiner er der potentiel risiko for immunogenicitet. I det kliniske program for sebelipase alfa blev patienterne rutinemæssigt testet for antistoffer (anti-drug antibodies (ADA)) mod sebelipase alfa for at vurdere immunogenicitetsrisikoen for sebelipase alfa. Patienter, der blev testet positive for ADA, blev også testet for hæmmende antistofaktivitet. Tilstedeværelsen af hæmmende aktivitet er påvist på nogle tidspunkter efter baseline i kliniske studier (se pkt. 4.8). Samlet set, kan der ikke drages nogen konklusion vedrørende forbindelsen mellem udvikling af ADA/Nabs og dermed forbundne overfølsomhedsreaktioner eller suboptimalt klinisk respons.

I kliniske studier udviklede 3 patienter, som var homozygote for en deletion, der påvirkede begge alleler af generne lipase A, lysosomalsyre [LIPA] og kolesterol-25-hydroxylase, hæmmende antistofaktivitet forbundet med et suboptimalt klinisk respons. Disse patienter fik enten immunmodulerende behandling alene eller i kombination med hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller knoglemarvstransplantation, hvilket resulterede i forbedret klinisk respons på sebelipase alfa.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 33 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,7 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Det administreres i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid infusionsvæske, opløsning (se pkt. 6.6). Der skal tages hensyn til dette hos patienter, der er på en natriumfattig diæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Da sebelipase alfa er et rekombinant humant protein, er det usandsynlig, at det er involveret i CYP-medierede eller andre lægemiddelinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af sebelipase alfa til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør sebelipase alfa undgås under graviditet.

Amning

Der foreligger ingen data fra studier hos ammende kvinder. Det er ukendt, om sebelipase alfa/metabolitter udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med sebelipase alfa seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om sebelipase alfas virkning på fertilitet. Dyrestudier påviser ingen tegn på forringet fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

KANUMA kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er indberettet bivirkninger i form af svimmelhed ved brug af sebelipase alfa, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De nedenfor beskrevne data afspejler eksponeringen for sebelipase alfa hos 125 patienter ved doser i intervallet fra 0,35 mg/kg én gang hver anden uge til 7,5 mg/kg én gang ugentligt i kliniske studier (se pkt. 5.1) med en behandlingsvarighed fra 1 dag til 60,5 måneder (5 år).

Ud af de 106 børn og voksne, der indgik i kliniske studier, fik 102 (96,2 %) sebelipase alfa med et doseringsprogram på 1 mg/kg én gang hver anden uge og en median eksponeringsvarighed på 33 måneder (6, 59 måneder). Den mediane eksponeringsvarighed for de 19 spædbørn, der indgik i kliniske studier, var 35,5 måneder (1 dag til 60 måneder).

De alvorligste bivirkninger, som forekom hos 4 % af patienterne i kliniske studier, var tegn og symptomer på anafylaksi. Tegn og symptomer omfattede ubehag i brystet, konjunktival hyperæmi, dyspnø, hyperæmi, øjenlågsødem, rinoré, udtalt vejrtrækningsbesvær, takykardi, takypnø, irriterabilitet, rødmen, pruritus, urticaria, stridor, hypoksi, bleghed og diarré.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Dataene i tabel 1 beskriver bivirkninger indberettet for spædbørn, der fik sebelipase alfa i kliniske studier. Dataene i tabel 2 beskriver bivirkninger indberettet for børn og voksne, der fik sebelipase alfa i kliniske studier.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger indberettet for spædbørn, der fik sebelipase alfa (N = 19 patienter)

MedDRA systemorganklasse	MedDRA foretrukken term	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed ^a Anafylaktisk reaktion ^b	Meget almindelig
Øjne	Øjenlågsødem	Meget almindelig
Hjerte	Takykardi	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Vejrtrækningsbesvær	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning Diarré	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt Makulopapuløst udslæt	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Hypertermi	Meget almindelig
Undersøgelser	Lægemiddelspecifikt antistof til stede Forhøjet kropstemperatur Nedsat iltmætning Forhøjet blodtryk Øget hjertefrekvens Hurtigere vejrtrækning	Meget almindelig

^a Kan omfatte: irritabilitet, agitation, opkastning, urticaria, eksem, pruritus, bleghed og lægemiddeloverfølsomhed.

^b Forekommet hos 3 spædbørn, der fik behandling i kliniske studier. Baseret på den foretrukne term "anafylaktisk reaktion" og anvendelse af Sampson-kriterier til at identificere tegn/symptomer, der stemte overens med anafylaksi.

Tabel 2: Bivirkninger indberettet for børn og voksne, der fik sebelipase alfa (N = 106 patienter)

MedDRA systemorganklasse	MedDRA foretrukken term	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed ^b	Meget almindelig
	Anafylaktisk reaktion ^a	Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Meget almindelig
Hjerte	Takykardi	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hyperæmi Hypotension	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Abdominalmerter Diarré	Meget almindelig

	Abdominal distension	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt Papuløst udslæt	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed Pyreksi	Meget almindelig
	Ubehag i brystet Reaktion på infusionsstedet ^c	Almindelig
Undersøgelser	Forhøjet kropstemperatur	Almindelig

^a Forekommet hos 2 patienter, der fik behandling i kliniske studier. Baseret på den foretrukne term "anafylaktisk reaktion" og anvendelse af Sampson-kriterier til at identificere tegn/symptomer, der stemte overens med anafylaksi.

^b Kan omfatte: kulderystelser, eksem, laryngealt ødem, kvalme, pruritus, urticaria.

^c Omfatter: ekstravasation på infusionsstedet, smerter på infusionsstedet og urticaria på infusionsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

I kliniske studier oplevede 5 patienter ud af 125 (4 %) patienter, der blev behandlet med sebelipase alfa, herunder 3 ud af 19 (16 %) spædbørn og 2 ud af 106 (2 %) børn og voksne, alvorlige tegn og symptomer, der stemte overens med anafylaksi over for sebelipase alfa. Anafylaksi forekom under infusionen så sent som 1 år efter behandlingsinitiering.

I kliniske studier oplevede 59 ud af 125 (47 %) sebelipase alfa-behandlede patienter, herunder 13 ud af 19 (68 %) spædbørn og 46 ud af 106 (43 %) børn og voksne, mindst 1 overfølsomhedsreaktion (udvalgt ved anvendelse af et valideret, forudbestemt termsæt, der var sammenstillet med henblik på at identificere potentielle overfølsomhedsreaktioner). Tegn og symptomer, der enten stemte overens med eller kunne være relateret til en overfølsomhedsreaktion, som forekom hos to eller flere patienter, omfattede, men var ikke begrænset til, abdominalsmerter, agitation, bronkospasme, kulderystelser, diarré, øjenlågsødem, eksem, ansigtsødem, hypertension, irritabilitet, laryngealt ødem, hævelse af læber, kvalme, ødem, bleghed, pruritus, pyreksi/forhøjet kropstemperatur, udslæt, takykardi, urticaria og opkastning. Hovedparten af reaktionerne forekom under eller inden for 4 timer efter afsluttet infusion.

Forbigående hyperlipidæmi

I overensstemmelse med dets kendte virkningsmekanisme er der blevet observeret asymptomatiske stigninger i cirkulerende kolesterol og triglycerider efter behandlingsinitiering. Disse stigninger er som regel forekommet inden for de første 2 til 4 uger og er bedret inden for yderligere 8 ugers behandling. Se pkt. 5.1.

Immunogenicitet

Der er potentiel risiko for immunogenicitet (se pkt. 4.4). Patienter har udviklet antistoffer (*anti-drug antibodies* (ADA)) mod sebelipase alfa. Der blev i sammenligning med forekomsten hos børn og voksne observeret en øget forekomst af ADA-positivitet i spædbørnspopulationen (10/19 patienter).

Blandt 125 patienter med LAL-mangel, der indgik i de kliniske studier, blev 19/125 (15,0 %) patienter testet positive for ADA på et eller andet tidspunkt efter påbegyndelse af behandling med sebelipase alfa (9 børn og voksne patienter og 10 spædbørn). For børn og voksne patienter med LAL-mangel var ADA-positivitet forbigående med indberettede ADA-titre, der generelt var lave. Persistens af ADA-positivitet blev observeret for alle 10 spædbørn, og persistens af højtiter-ADA blev observeret for 3 af de 10 spædbørn. Blandt de 19 patienter udviste 11 (58 %) også tilstedeværelse af hæmmende antistofaktivitet (NAbs) på nogle tidspunkter efter baseline.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier blev sebelipase alfa-doser på op til 7,5 mg/kg én gang ugentligt undersøgt, og der blev ikke identificeret specifikke tegn eller symptomer efter de højeste doser. For behandling af bivirkninger, se pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, Enzymer; ATC-kode: A16AB14

Lysosomal sur lipase (LAL)-mangel

LAL-mangel er en sjælden sygdom, som er forbundet med signifikant morbiditet og mortalitet, og som rammer individer fra spædbarnsalderen til og med voksenlivet. LAL-mangel hos spædbørn er en akut medicinsk situation med hurtig sygdomsprogression over en periode på uger, som typisk er dødelig inden for de første 6 levemåneder. LAL-mangel er en autosomal, recessiv lysosomal lagringsforstyrrelse, som er kendetegnet ved en genetisk defekt, som medfører et markant fald i eller tab af aktiviteten af enzymet lysosomal sur lipase (LAL).

Manglende LAL-enzymaktivitet medfører lysosomal akkumulering af kolesterylester og triglycerider i en række cellepopulationer, organer og organsystemer, herunder hepatocytter og makrofager. I leveren medfører denne akkumulering hepatomegali, forøget leverfedtindhold, aminotransferaseforhøjelse som tegn på kronisk leverskade og progression til fibrose, cirrose og komplikationer fra terminal leversygdom. I milten medfører LAL-mangel splenomegali, anæmi og trombocytopeni. Lipidakkumulering i tarmvæggen medfører malabsorption og væksthæmning. Dyslipidæmi er almindelig med forhøjet lavdensitetslipoproteinkolesterol (LDL-C) og forhøjede triglycerider og lavt højdensitetslipoproteinkolesterol (HDL-C) i forbindelse med øget leverfedtindhold og aminotransferaseforhøjelser. Foruden leversygdom oplever patienter med LAL-mangel en øget risiko for hjerte-karsygdomme og accelereret aterosklerose.

Virkningsmekanisme

Sebelipase alfa er en rekombinant human lysosomal sur lipase (rhLAL).

Sebelipase alfa bindes til receptorer på celleoverfladen via glykaner, som udtrykkes på proteinet, hvorefter det internaliseres i lysosomerne. Sebelipase alfa katalyserer lysosomal hydrolyse af kolesterylester og triglycerider til frit kolesterol, glycerol og frie fedtsyrer. Erstatning af LAL-enzymaktiviteten medfører fald i leverfedtindhold og transaminaser og muliggør metabolisering af kolesterylester og triglycerider i lysosomet, hvorved LDL-C, ikke-HDL-C og triglycerider falder, og HDL-C stiger. Forbedring i væksten sker som følge af substratreduktion i tarmen.

Kliniske studier

Spædbørn med LAL-mangel

Studiet LAL-CL03

LAL-CL03 var et åbent, enkeltarmet multicenterstudie af sebelipase alfa hos 9 patienter med en alder på under 24 måneder og med bekræftet diagnose på LAL-mangel og væksthæmning med debut før 6-måneders alderen. Patienterne havde også hurtigt progredierende leversygdom og svær hepatosplenomegali. Patienternes medianalder på tidspunktet for dosisinitiering var 3 måneder (interval = 1 til 6 måneder). Den mediane varighed af eksponering for sebelipase alfa var 55,6 måneder for hver patient (interval = 1 dag til 60 måneder). Patienterne fik sebelipase alfa med 0,35 mg/kg én gang ugentligt de første 2 uger og derefter 1 mg/kg én gang ugentligt. Baseret på klinisk respons blev dosis optrappet til 3 mg/kg én gang ugentligt så tidligt som 1 måned og op til 20 måneder efter påbegyndelse af behandlingen med 1 mg/kg én gang ugentligt for 6 patienter. 2 af disse 6 patienter fik efterfølgende optrappet dosis til 5 mg/kg én gang ugentligt, som tilladt ifølge studieprotokollen.

Effekten blev vurderet ved at sammenligne overlevelseserfaringen for sebelipase alfa -behandlede patienter, der overlevede længere end til 12-måneders alderen i studiet LAL-CL03, med en historisk kohorte af ubehandlede spædbørn, som præsenterede med LAL-mangel med lignende kliniske karakteristika. I LAL-CL03 overlevede 6 ud af 9 sebelipase alfa -behandlede spædbørn længere end til 12-måneders alderen (67 % 12-måneders overlevelse, 95 % CI: 30 % til 93 %). Ved fortsat behandling indtil 48-måneders alderen døde endnu 1 patient 15 måneder gammel. I den historiske kohorte overlevede 0 ud af 21 patienter længere end til 8-måneders alderen (0 % 12-måneders overlevelse, 95 % CI: 0 % til 16 %).

Sebelipase alfa medførte forbedringer i alaninaminotransferase (ALAT)/aspartataminotransferase (ASAT)-niveauer (hvilket indikerer en reduktion af leverskade) og i vægtstigning; forbedringerne blev bemærket inden for de første flere ugers behandling og blev opretholdt indtil studiets afslutning. Fra baseline til uge 240 (måned 60) var middelreduktionerne i ALAT og ASAT henholdsvis -43,5 E/l og -45,25 E/l. Fra baseline til uge 240 forbedredes middelpercentilen for vægt i forhold til alder fra 12,74 % til 43,17 %, og middelværdierne for serumalbumin steg fra 26,9 g/l til 31,98 g/l. Dosistitrering til 3 mg/kg én gang ugentligt var forbundet med yderligere forbedringer i vægtstigning, lymfadenopati og serumalbumin.

Studiet LAL-CL08

Studiet LAL-CL08 var et åbent multicenterstudie af sebelipase alfa hos 10 spædbørn ≤ 8-måneders gamle med bekræftet diagnose på hurtigt progredierende LAL-mangel, der krævede uopsættelig intervention, herunder men ikke begrænset til, udtalt abdominal distension og hepatomegali, trivselsforstyrrelse, koagulationsforstyrrelse, svær anæmi og/eller en søskende med et hurtigt progredierende forløb af LAL-mangel.

Den mediane alder på studiets patienter på datoen for deres første infusion af sebelipase alfa var 3 måneder (interval: 0,5 til 4 måneder). Otte (80 %) patienter gennemførte studiet. Den mediane eksponeringsvarighed var 34 måneder (interval: 1 til 37 måneder). 2 (20 %) patienter blev betragtet som afsluttet før tid som følge af dødsfald. Samtlige 10 patienter fik en startdosis på 1 mg/kg én gang ugentligt. De 9 patienter, som overlevede ud over uge 4, fik hver optrappet dosis til 3 mg/kg én gang ugentligt, og 7 af disse patienter fik efterfølgende optrappet dosis til 5 mg/kg én gang ugentligt, som tilladt ifølge studieprotokollen. 1 patient fik optrappet dosis yderligere til 7,5 mg/kg én gang ugentligt. 2 patienter fik efterfølgende reduceret deres dosis, hvilket fandt sted efter vellykkede transplantationsprocedurer; den ene patient fik foretaget en knoglemarvstransplantation, og den anden patient fik foretaget en HSCT. De procentdele (95 % konfidensintervaller [CI]) af patienterne, der overlevede til 12-, 18-, 24- og 36-måneders alderen, var henholdsvis 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) og 75 % (34,9 %; 96,8 %). 2 patienter var < 36 måneder gamle ved studiets afslutning og blev udelukket fra analysen vedrørende overlevelse til 36 måneder. Der blev observeret reduktioner i ASAT, gamma-glutamyltransferase (GGT) og totalbilirubin samt stigninger i serumalbumin i den samlede studiepopulation med medianændringer fra baseline til sidste vurdering på henholdsvis -34,5 E/l, -66,67 IE/l, -63,64 µmol/l og 33,33 g/l.

Højde og vægt blev øgedes gradvist. Medianændringerne i forhold til baseline i Z-scorer for vægt i forhold til højde faldt til og med uge 4. Fra og med uge 24 var der konsistente forbedringer. I uge 144

var medianændringen (interval) i Z-scorene for vægt i forhold til højde 3,07 (-1,0; 5,3) i forhold til baseline.

Børn og voksne med LAL-mangel

Studiet LAL-CL02

Studiet LAL-CL02 var et dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterstudie hos 66 børn og voksne med LAL-mangel. Patienterne blev randomiseret til at få sebelipase alfa i en dosis på 1 mg/kg (n=36) eller placebo (n=30) én gang hver anden uge i 20 uger i den dobbeltblinde periode. Den gennemsnitlige alder ved randomisering var 16,5 år, interval 4-58 år (36 % var < 12 år gamle, og 71 % var < 18 år gamle). For at indtræde i studiet skulle patienterne have ALAT-niveauer $\geq 1,5$ X den øvre normalgrænse (ULN). Hovedparten af patienterne (58 %) havde LDL-kolesterol > 190 mg/dl ved indtrædelse i studiet, og 24 % af patienterne med LDL-kolesterol > 190 mg/dl fik lipidsænkende lægemidler. Af de 32 patienter, som havde fået foretaget leverbiopsi ved indtrædelse i studiet, havde 100 % fibrose, og 31 % havde cirrhose. Aldersspredningen for patienter med biopsiverificeret cirrhose var 4-21 år.

Følgende endepunkter blev vurderet: Normalisering af ALAT, fald i LDL-kolesterol, fald i ikke-HDL-kolesterol, normalisering af ASAT, fald i triglycerider, stigning i HDL-kolesterol, fald i leverfedtindhold vurderet ved multi-ekko-gradient-ekko magnetisk resonans-scanning (MEGE-MRI) og forbedring i hepatisk steatose målt ved morfometri.

Der blev observeret en statistisk signifikant forbedring i flere endepunkter i gruppen, der blev behandlet med sebelipase alfa, sammenlignet med placebogruppen ved afslutningen af studiets 20 uger lange dobbeltblinde periode, som vist i tabel 3. Det absolutte fald i middel-ALAT var -57,9 E/l (-53 %) i sebelipase alfa-gruppen, og -6,7 E/l (-6 %) i placebogruppen.

Tabel 3: Primære og sekundære effektendepunkter i LAL-CL02

Endepunkt	Sebelipase alfa (n=36)	Placebo (n=30)	P-værdi ^d
Primært endepunkt			
Normalisering af ALAT ^a	31 %	7 %	0,0271
Sekundære endepunkter			
LDL-kolesterol, gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline	-28 %	-6 %	< 0,0001
Ikke-HDL-kolesterol, middel % ændring fra baseline	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalisering af ASAT ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglycerider, middel % ændring fra baseline	-25 %	-11 %	0,0375
HDL-kolesterol, middel % ændring fra baseline	20 %	-0,3 %	<0,0001
Leverfedtindhold ^c , middel % ændring fra baseline	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Andel af patienter, der opnåede normalisering defineret som 34 eller 43 E/l afhængigt af alder og køn.

^b Andel af patienter, der opnåede normalisering defineret som 34-59 E/l afhængigt af alder og køn. Evalueret hos patienter med abnorme *baseline*-værdier (n=36 for sebelipase alfa; n=29 for placebo).

^c Evalueret hos patienter, hvor MEGE-MRI-vurdering er udført (n=32 for sebelipase alfa; n=25 for placebo).

^d P-værdier er fra Fishers eksakte test for normaliseringsendepunkter og Wilcoxon rank-sum test for alle andre endepunkter.

Parrede leverbiopsier ved baseline og uge 20 var tilgængelige for en delgruppe af patienterne (n=26). Af patienter med parrede leverbiopsier havde 63 % (10/16) af de sebelipase alfa -behandlede patienter forbedring i hepatisk steatose (et fald på mindst 5 %) målt ved morfometri sammenlignet med 40 % (4/10) af placebo-patienterne. Denne forskel var ikke statistisk signifikant.

Åben periode

Patienter, der deltog i studiet LAL-CL02, var egnede til at fortsætte med behandling i en åben periode af studiet. 66 patienter indtrådte i den første åbne periode (op til 130 uger) med en sebelipase alfa -dosis på 1 mg/kg én gang hver anden uge. Hos de patienter, der havde fået sebelipase alfa i den dobbeltblinde periode, blev de reducerede ALAT-niveauer fra de første 20 ugers behandling opretholdt, og der sås yderligere forbedringer i lipidparametre, inklusive LDL-kolesterol- og HDL-kolesterol-niveauer. Hos 12 ud af 66 patienter i den åbne periode blev dosis optrappet til 3 mg/kg én gang hver anden uge baseret på klinisk respons.

Patienterne i placebo-gruppen havde vedvarende forhøjede serum-aminotransferaser og abnorme serumlipidniveauer i den dobbeltblinde periode. I overensstemmelse med det, der blev observeret hos sebelipase alfa -behandlede patienter i den dobbeltblinde periode, fremkaldte initiering af behandling med sebelipase alfa i den åbne periode hurtigt forbedringer i ALAT-niveauer og i lipidparametre, herunder LDL-kolesterol- og HDL-kolesterolniveauer.

Forbedringer i ALAT-niveauer og i lipidparametre (LDL-kolesterol- og HDL-kolesterolniveauer) blev opretholdt i den åbne forlængede behandlingsperiode i op til 256 uger (5 år) med en samlet gennemsnitlig behandlingsvarighed på 42,5 måneder.

Studiet LAL-CL01/LAL-CL04

I et separat åbent studie (LAL-CL01/LAL-CL04) hos voksne patienter med LAL-mangel blev forbedringerne i serum-aminotransferase og serum-lipider opretholdt gennem hele den 260 uger lange behandlingsperiode. 8 ud af 9 patienter, der blev overført fra studiet LAL-CL01 efter 4 ugers behandling (0,35 mg/kg én gang ugentligt, 1 mg/kg én gang ugentligt eller 3 mg/kg én gang ugentligt) til studiet LAL-CL04 (1 mg/kg én gang hver anden uge eller 3 mg/kg én gang hver anden uge), idet 5 patienter fik en dosis på 1 mg/kg én gang hver anden uge, og 3 patienter fik en dosis på 3 mg/kg én gang hver anden uge. Der blev observeret stigninger i serumtransaminaser og LDL-kolesterol og fald i HDL-kolesterol i den periode, hvor patienterne ikke blev behandlet med sebelipase alfa.

Studiet LAL-CL06

LAL-CL06 var et åbent multicenterstudie hos 31 børn og voksne med LAL-mangel og var designet til at inkludere patienter, der kunne være uegnede til at deltage i tidligere kliniske studier som følge af alder, sygdomsprogression, tidligere behandling med hæmatopoietisk stamcelle- eller levertransplantation, mindre almindelige sygdomsmanifestationer eller sygdoms karakteristika, som udelukkede deltagelse i et placebokontrolleret studie. Mindst 4 patienter i studiet skulle være mellem 2 og 4 år gamle. Studiet bestod af en screeningsperiode på op til 45 dage, en behandlingsperiode på op til 96 uger og en forlænget behandlingsperiode på op til 48 uger (dvs. i alt op til 144 behandlingsuger). Den mediane eksponeringsvarighed for sebelipase alfa var 33 måneder (interval: 14 til 33,5 måneder).

28 ud af de 31 patienter gennemførte 96-ugers behandlingsperioden (1 patient seponerede behandlingen i uge 61 som følge af tilbagetrækning af samtykke, 1 patient i uge 64 som følge af graviditet og 1 patient i uge 76 som følge af skift til markedsført behandling). 25 ud af de 28 patienter, der gennemførte 96-ugers behandlingsperioden, fortsatte med at få behandling med sebelipase alfa i den forlængede behandlingsperiode. Samtlige 31 patienter fik sebelipase alfa ved en startdosis på 1 mg/kg én gang hver anden uge. 13 ud af de 31 patienter fik foretaget dosisoptræninger, som tilladt ifølge studieprotokollen. 11 af disse 13 patienter fik foretaget en indledende dosisoptræning fra 1 mg/kg én gang hver anden uge til 3 mg/kg én gang hver anden uge, og 4 af disse patienter fik foretaget en yderligere dosisoptræning til 3 mg/kg én gang ugentligt.

Serumtransaminaser (ALAT/ASAT) var forhøjede ved baseline hos ca. 75 % af patienterne, og ca. halvdelen af patienterne havde niveauer på $> 1,5 \times \text{ULN}$. Reduktioner i ALAT og ASAT var tydelige ved uge 4 og blev opretholdt under langvarig behandling med sebelipase alfa med middelændringer fra baseline til uge 144 på henholdsvis -40,3 E/l (-32,0 %) og -42,2 E/l (34,2 %).

Forbigående stigninger i totalcholesterol, ikke-HDL-C og LDL-C blev observeret kort efter behandlingsinitiering (uge 4), og derefter faldt niveauerne til under dem ved baseline ved næste vurdering i uge 8. Denne observation stemmer overens med mobilisering af akkumulerede lipidsubstrater fra de ramte væv og er blevet observeret i tidligere kliniske studier af sebelipase alfa. Fortsat langvarig behandling med sebelipase alfa medførte en forbedring i serumlipidprofilen med middelændringer fra baseline til uge 144 i LDL-C, triglycerider og ikke-HDL-C på henholdsvis -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl og -63,7 mg/dl og middelprocentændringer på henholdsvis -31,2 %, -19,1 % og -30,3 %. Der blev observeret en stigning i niveauerne af HDL-C med en middelstigning fra baseline til uge 144 på 10,2 mg/dl og en gennemsnitlig procentstigning på 39,7 %.

Leverbiopsidata hos populationen af børn og voksne

Leverbiopsi er den godkendte standard for histologisk vurdering af leversygdomsaktivitet og -fibrose på trods af begrænsninger som prøvetagningsvariabilitet, potentielle komplikationer ved en invasiv teknik og subjektiv scoring.

Leverbiopsier fra 59 patienter, der var indskrevet i studierne LAL-CL02 og LAL-CL06, blev vurderet af en uafhængig patolog på en central facilitet, som var blindet med hensyn til vurderingstidspunkt og behandlingstildeling. Samtlige biopsier blev vurderet semi-kvantitativt for histologiske træk såsom Ishak-fibrosescore, portal inflammation, lobulær inflammation, makrovesikulær steatose og mikrovesikulær steatose. Procentdelene af steatose, fibrogene celler, kollagen og makrofager blev kvantificeret ved hjælp af computerassisteret morfometri.

Leverbiopsierne kunne vurderes med hensyn til Ishak-fibrosescore for 59 patienter ved baseline og 38 patienter ved måned 12 (dvs. efter 12 måneders eksponering for sebelipase alfa). Der var 36 patienter, der havde Ishak-scorer både ved baseline og ved måned 12.

Ved baseline havde 3 ud af 59 patienter (5 %) Ishak-scorer på 0 (ingen fibrose), og 15 (25 %) patienter havde Ishak-scorer på 6, hvilket indikerede fastslået eller fremskreden cirrose. Ishak-scorerne var forbedret ved måned 12, hvor 9 ud af 38 patienter (24 %) havde Ishak-scorer på 0, og 7 patienter (18 %) havde Ishak-scorer på 6. Samlet set havde 31 ud af 36 patienter (86,1 %) Ishak-scorer, der var forbedret eller ikke progredierede ved måned 12. Der var 10 patienter (28 %) med en reduktion i Ishak-scorer på ≥ 2 point fra baseline til måned 12, herunder ændringer fra stadie 2 til stadie 0, fra stadie 3 til stadie 1 og 0, fra stadie 5 til stadie 0 (reduktion på > 3 point) og fra stadie 6 til stadie 4 og 3. Samlet set havde disse 10 patienter med en reduktion på ≥ 2 point i Ishak-stadiescorer også væsentlige forbedringer i andre studierelaterede vurderinger som f.eks. reduktion i ALAT, LDL-C, HDL-C og ikke-HDL-C i løbet af samme periode.

Baseret på egnethedskriterier forventedes det, at patienterne i studiet LAL-CL06 generelt havde mere cirrose og intraktabel sygdom end patienterne i studiet LAL-CL02 som følge af mere fremskreden leversygdom ved baseline. Leverbiopsifundene i studierne LAL-CL02 og LAL-CL06 var i overensstemmelse med hinanden. Ved baseline havde størstedelen af patienterne i begge studier mikrovesikulær steatose (57 ud af 59, 97 %), herunder 45 ud af 59 patienter (76 %) med en score på 4 (på en skala fra 0 til 4, hvor svær er defineret som 4 og svarer til > 66 % hepatocyt-involvering/erstatning), som forventet som følge af den underliggende sygdom. Ved måned 12 var procentdelen af patienter med svær mikrovesikulær steatose faldet, idet 17 ud af 38 patienter (45 %) havde > 66 % hepatocyt-involvering/erstatning (score på 4).

Pædiatrisk population

88 ud af 125 patienter (70 %), der fik sebelipase alfa i de kliniske studier, var børn og unge (1 måned op til 18 år) på tidspunktet for første dosis. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

LAL-mangel-register

Læger eller sundhedspersonale opfordres til at tage del i og indskrive alle patienter, der får stillet diagnosen LAL-mangel, i LAL-mangel-registeret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Sebelipase alfas farmakokinetik hos børn og voksne blev bestemt ved en farmakokinetisk populationsanalyse af 102 patienter med LAL-mangel, som fik intravenøse infusioner af sebelipase alfa i de 4 kliniske studier LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 og LAL-CL06 (tabel 4).

Forventede parametre for farmakokinetik og eksponering for sebelipase alfa fra kliniske studier er vist fordelt på aldersgrupper i tabel 4.

Tabel 4: Forventede middel (SD)-parametre for farmakokinetik og eksponering efter gentagen administration af 1 mg/kg sebelipase alfa hos patienter med LAL-mangel fordelt på aldersgrupper

Parameter	Alder < 4 år (N=5)	Alder 4 til < 12 år (N=32)	Alder 12 til < 18 år (N=34)	≥ 18 år (N=31)
CL (l/t.)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/t.)	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 _{1/2β} (t)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × t/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Bemærk: Estimaterne er baseret på data fra studierne LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 og LAL-CL06. AUC_{ss} = areal under serumkoncentration-tid kurven ved steady state; CL = clearance; C_{max,ss} = maksimal observeret serumkoncentration under steady state-forhold; PK = farmakokinetik; Q = perifer clearance; t_{1/2β} = terminal eliminationshalveringstid; V_c = centralt fordelingsvolumen; V_{ss} = fordelingsvolumen ved steady state

Linearitet/non-linearitet

Der kan som følge af begrænsede data for højere eksponeringer ikke drages nogen konklusion med hensyn til lineariteten af sebelipase alfas farmakokinetik. Der er ikke observeret nogen akkumulation af lægemiddel efter dosering af 1 mg/kg eller 3 mg/kg én gang hver anden uge, omend observationerne for akkumulation af lægemiddel ved 3 mg/kg hver anden uge er baseret på et begrænset antal patienter. Grundet relativt hurtig lægemiddelclearance forventes der ikke akkumulation efter dosering én gang ugentligt.

Særlige populationer

Kovariatanalysen af den populationsfarmakokinetiske model for sebelipase alfa viste, at alder, køn og enzymmodning ikke har væsentlig indflydelse på sebelipase alfas CL (lægemiddelclearance) og V_c (centralt fordelingsvolumen). Kropsvægt og kropsoverfladeareal er væsentlige kovariater for CL. Sebelipase alfa er ikke undersøgt hos patienter på 65 år og derover.

Der foreligger begrænsede oplysninger om sebelipase alfas farmakokinetik hos ikke-kaukasiske befolkningsgrupper.

Sebelipase alfa er et protein og forventes at blive metaboliseret gennem peptidhydrolyse. Følgelig forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke sebelipase alfas farmakokinetik. Der mangler data for patienter med svært nedsat leverfunktion.

Elimination via nyrerne betragtes som mindre betydningsfuld for clearance af sebelipase alfa. Der mangler data for patienter med nedsat nyrefunktion.

Immunogenicitet

Som for alle andre terapeutiske proteiner er der potentiel risiko for udvikling af immunogenicitet (se pkt. 4.8).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser hos rotter og aber, fertilitet samt embryoføtal og peri- og postnatal udvikling hos rotter og kaniner. Studier af kronisk toksicitet hos juvenile cynomolgus viste ingen toksicitet ved doser på op til 3 gange den anbefalede dosis til spædbørn og 10 gange den anbefalede dosis til voksne/børn. Der blev ikke observeret negative virkninger i studier af rotters og kaniners embryoføtale udvikling ved doser på op til mindst 10 gange den anbefalede dosis til voksne/børn eller i studier af rotters fertilitet og peri- og postnatale udvikling ved doser på op til 10 gange den anbefalede dosis til voksne/børn.

Der er ikke udført studier til evaluering af sebelipase alfas mutagene og karcinogene potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumcitrat
Citronsyremonohydrat
Humant serumalbumin
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas: 2 år.

Efter fortynding: Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet af den brugsklare infusionsvæske i op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C og i op til 12 timer ved temperaturer under 25 °C.

Af mikrobiologiske hensyn bør den fortyndede infusionsvæske anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser for den brugsklare infusionsvæske brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller op til 12 timer ved temperaturer under 25 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart glashætteglas (type I) med en silikoniseret butylgummiprop og en aluminiumforsegling med flip-off-låg af plastic, indeholdende 10 ml koncentrat.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvert hætteglas med KANUMA er kun beregnet til engangsbrug. KANUMA skal fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske ved brug af aseptisk teknik.

Den fortyndede infusionsvæske skal administreres til patienten ved brug af et infusionsæt med lav proteinbinding og med et *in-line* 0,2 µm filter med lav proteinbinding og så vidt muligt et overfladeareal på over 4,5 cm² for at undgå tilstopning af filteret.

Klargøring af sebelipase alfa-infusionen

KANUMA skal klargøres og anvendes i henhold til nedenstående trin. Der skal anvendes aseptisk teknik.

- Antallet af hætteglas, der skal fortyndes til infusion, skal bestemmes ud fra patientens vægt og den ordinerede dosis.
- Det anbefales at lade hætteglassene med KANUMA opnå en temperatur på mellem 15 °C og 25 °C før fortynding for at minimere eventuel dannelse af sebelipase alfa-proteinpartikler i opløsningen. Hætteglassene må ikke efterlades uden for køleskab længere end 24 timer før fortynding til infusion. Hætteglassene må ikke nedfryses, varmes eller opvarmes i mikrobølgeovn og skal beskyttes mod lys.
- Hætteglassene må ikke omrystes. Før fortynding skal koncentratet i hætteglassene inspiceres visuelt; koncentratet skal være klart til svagt opaliserende, farveløst til svagt farvet (gul). Da lægemidlet er et proteinprodukt, kan der være let flokkulering (f.eks. tynde, gennemskinnelige fibre) til stede i koncentratet i hætteglassene, og dette er acceptabelt.
- Må ikke anvendes, hvis koncentratet er uklart, eller hvis der er fremmedlegemer i form af partikler til stede.
- Op til 10 ml koncentrat skal langsomt trækkes ud af hvert hætteglas og fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinfusionsvæske. Se tabel 5 for det anbefalede samlede infusionsvolumen efter vægtinterval. Infusionsvæsken skal blandes forsigtigt og må ikke omrystes.

Tabel 5: Anbefalede infusionsvolumener*

Vægtinterval (kg)	1 mg/kg dosis	3 mg/kg dosis	5 mg/kg dosis**
	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (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

* Infusionsvolumenet skal baseres på den ordinerede dosis og skal fremstilles, så den endelige sebelipase alfa-koncentration bliver 0,1-1,5 mg/ml.

** Til patienter med LAL-mangel, der viser sig inden for de første 6 levemåneder, som ikke opnår et optimalt klinisk respons med en dosis på 3 mg/kg.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1033/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. august 2015

Dato for seneste fornyelse: 23. april 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>,

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før Kanuma lanceres i de enkelte medlemsstater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indhold og format for undervisningsmateriale, herunder kommunikationsmedier, distributions modaliteter og andre af programmets aspekter, med den relevante nationale myndighed.

Undervisningsmaterialet sigter mod at opfordre sundhedspersonale til at indskrive patienter i det prospektive register over sygdom og kliniske resultater for patienter med lysosomal sur lipase (LAL)-mangel med henblik på at overvåge Kanumas virkning og sikkerhed (LAL-mangel-register), særligt med hensyn til overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, og hvordan udvikling af antistoffer mod lægemidlet (*anti-drug antibodies* (ADA)) påvirker lægemiddelresponsen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at sundhedspersonalet i de enkelte medlemsstater, hvor Kanuma markedsføres, har adgang til undervisningsmaterialet. Undervisningsmaterialet skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersonale

Vejledningen til sundhedspersonale skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Advarsler og forsigtighedsregler vedrørende risikoen for overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi eller udvikling af ADA med særlig henvisning til symptomer, tid til debut og sværhedsgrad.
- Information om, hvordan patienter, der oplever svære overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, skal behandles.
- Detaljerede oplysninger om, hvordan monitorering for potentiel ADA-dannelse efter initiering af Kanuma-behandling udføres, særligt hos patienter, der oplever klinisk betydelige overfølsomhedsreaktioner eller potentielt tab af klinisk respons.
- Information til sundhedspersonale om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen har ansvaret for tilvejebringelse af testen til monitorering af ADA-positive patienter, herunder modaliteter til rekvirering af testen.
- Information om det løbende LAL-mangel-register, herunder vigtigheden af at indskrive patienter, også dem, der ikke behandles med Kanuma, og modaliteterne til at deltage.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): LAL-mangel-register: Ikke-interventionelt, multicenter-, prospektivt register over sygdom og kliniske resultater for patienter med lysosomal sur lipase-mangel med det formål at opnå yderligere forståelse af sygdommen, dens progression og eventuelle tilknyttede komplikationer og at evaluere Kanumas langsigtede virkning (normalisering af leverfunktionen) og sikkerhed (særligt med hensyn til overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, og den potentielle indvirkning af antistoffer mod lægemidlet (<i>anti-drug antibodies</i> (ADA)) på lægemiddelresponset) i henhold til den aftalte protokol.	Interimrapporter forventes hvert andet år Endelig studierapport forventes i januar 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KANUMA 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
sebelipase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat indeholder 2 mg sebelipase alfa. Hvert hætteglas indeholder 20 mg sebelipase alfa i 10 ml koncentrat,

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

Natriumcitrat

Citronsyremonohydrat

Humant serumalbumin

Vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas med 10 ml

20 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse efter fortynding.

Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1033/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

10 ml HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

KANUMA 2 mg/ml sterilt koncentrat
sebelipase alfa
I.v.-anvendelse efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 mg/10 ml

6. ANDET

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

KANUMA 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning sebelipase alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du eller dit barn får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få KANUMA
3. Sådan vil du få KANUMA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

KANUMA indeholder det aktive stof sebelipase alfa. Sebelipase alfa ligner det naturligt forekommende enzym lysosomal sur lipase (LAL), som nedbryder fedt i kroppen. Det bruges til at behandle patienter i alle aldre med lysosomal sur lipase-mangel (LAL-mangel).

LAL-mangel er en arvelig sygdom, som medfører leverskade, forhøjet kolesterol i blodet og andre komplikationer på grund af ophobning af bestemte fedtstoffer (kolesterylester og triglycerider).

Sådan virker KANUMA

Denne medicin bruges som enzymerstatning. Det vil sige, at den erstatter det manglende eller defekte LAL-enzym hos patienter med LAL-mangel. Medicinen virker ved at sænke den ophobning af fedt, som giver de sundhedsmæssige komplikationer, herunder nedsat vækst, leverskade og komplikationer med hjertet. Den forbedrer også fedtindholdet i blodet, herunder forhøjet LDL (dårligt kolesterol) og triglycerider.

2. Det skal du vide, før du begynder at få KANUMA

Du må ikke få KANUMA

- Hvis du eller dit barn har oplevet livstruende allergiske reaktioner på sebelipase alfa, som ikke kan kontrolleres, når du eller dit barn får medicinen igen, eller på æg eller på et af de øvrige indholdsstoffer i KANUMA (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

- Hvis du eller dit barn bliver behandlet med KANUMA, kan du eller dit barn få en bivirkning, mens du eller dit barn får medicinen, eller i timerne efter infusionen (se afsnit 4). Det kaldes en infusionsreaktion, og den kan sommetider være alvorlig og eventuelt omfatte en allergisk reaktion, der kan være livstruende og kræve medicinsk behandling. Den første gang du eller dit barn får KANUMA, skal du overvåges af en sundhedsperson i 1 time for tegn på en

infusionsreaktion. **Hvis du eller dit barn oplever en kraftig infusionsreaktion som denne, skal du straks kontakte en læge.** Hvis du eller dit barn får en infusionsreaktion, vil du eller dit barn måske få supplerende lægemidler til behandling eller forebyggelse af reaktioner ved fremtidige infusioner. Disse lægemidler kan omfatte antihistaminer, febernedsættende medicin og/eller kortikosteroider (medicin mod betændelseslignende reaktioner (inflammation)). Hvis infusionsreaktionen er alvorlig, vil din læge måske standse KANUMA-infusionen og give dig eller dit barn relevant behandling.

- Dannelse af blodproteiner mod KANUMA (antistoffer mod lægemidlet), kan forekomme under behandlingen. Kontakt lægen, hvis du oplever nedsat virkning af KANUMA.
- Dette lægemiddel kan indeholde æggeproteiner. Hvis du eller dit barn er allergisk over for æg eller tidligere har reageret allergisk på æg, skal du fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet (se **Du må ikke få KANUMA**).

Brug af anden medicin sammen med KANUMA

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af sebelipase alfa til gravide kvinder. For en sikkerheds skyld bør du ikke få KANUMA, hvis du er gravid.

Amning

Det er ukendt, om sebelipase alfa udskilles i modermælk. Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Lægen vil så hjælpe dig med at beslutte, om du skal holde op med at amme eller stoppe med at tage KANUMA, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet og fordelene ved KANUMA for moderen.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

KANUMA kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger ved sebelipase alfa omfatter svimmelhed, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

KANUMA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder efter fortynding med natriumchloridinfusionsvæske 9 mg/ml (0,9 %) til intravenøs administration 33 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) ved den anbefalede dosis. Dette svarer til 1,7 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn er på en natriumfattig diæt.

3. Sådan vil du få KANUMA

Den dosis, du eller dit barn skal have, beregnes ud fra kropsvægten.

Spædbørn (< 6 måneder)

For patienter, der har tegn og symptomer på sygdommen, mens de er spæde, er den anbefalede startdosis 1 mg eller 3 mg pr. kg kropsvægt én gang om ugen. Dosisjustering kan overvejes alt efter, hvor godt behandlingen virker på dit barn.

Børn og unge

Den anbefalede dosis er 1 mg pr. kg legemsvægt én gang hver anden uge via et drop i en vene. Dosisjusteringer kan overvejes baseret på, hvor godt du eller dit barn responderer på behandlingen.

Hver infusion tager ca. 1 til 2 timer. Du eller dit barn vil måske blive overvåget af din læge eller sygeplejerske i endnu en time efter infusionen. KANUMA bør påbegyndes i en så tidlig alder som muligt og er beregnet til langtidsbehandling.

Din læge eller sundhedspersonalet vil give dig eller dit barn KANUMA ved infusion ind i en vene. Medicinen skal fortyndes, før du eller dit barn får den.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der er set bivirkninger, mens patienterne fik medicinen eller kort tid efter (infusionsreaktioner). De alvorligste bivirkninger kan omfatte en allergisk reaktion (meget almindelig [kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer] hos spædbørn under 6 måneder, eller almindelig [kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer] hos børn og voksne). Symptomerne kan være åndedrætsbesvær, hurtig vejrtrækning, hurtig puls, ubehag i brystet, let hævede øjenlåg, røde øjne, løbende næse, ansigtsrødme, nældefeber, kløe, diarré, bleghed, hvæsende vejrtrækning, lavt iltniveau i blodet, rødme af huden og irritabilitet. **Hvis du eller dit barn får symptomer som disse, skal du straks kontakte en læge.** Hvis du eller dit barn får en infusionsreaktion, vil du eller dit barn måske få supplerende medicin til behandling eller forebyggelse af reaktioner ved fremtidige infusioner. Hvis infusionsreaktionen er alvorlig, vil din læge måske standse infusionen af KANUMA i din vene og give relevant behandling.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) bivirkninger, som er indberettet for spædbørn (1 til 6 måneder gamle), er:

Overfølsomhed (irritabilitet, ophidselse, opkastning, nældefeber, eksem, kløe, bleghed og lægemiddeloverfølsomhed), alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner)

Hævede øjenlåg

Hurtig puls

Åndedrætsbesvær

Diarré, opkastning

Udslæt, hævet udslæt

Feber

Nedsat iltniveau i blodet, forhøjet blodtryk, hurtig vejrtrækning, dannelse af blodproteiner

Meget almindelige (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer eller flere) bivirkninger, som er indberettet hos børn og unge (4 til 18 år) og voksne, er:

Overfølsomhed (kulderystelser, eksem, ødem i strubehovedet, kvalme, kløe og nældefeber)

Svimmelhed

Mavesmerter, diarré

Træthed, feber

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) bivirkninger, som er indberettet hos børn og unge (4 til 18 år gamle) og voksne, er:

Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)

Hurtig puls

Rødme af huden, lavt blodtryk

Kortåndethed

Oppustet mave

Udslæt, rød hævet hud

Ubeknag i brystet, reaktion på infusionsstedet

Bivirkningernes hyppighed, type og alvorlighed er stort set ens hos børn og hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette

bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C). Må ikke nedfryses. Må ikke omrystes. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Det anbefales, at den fortyndede infusionsvæske anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, kan infusionsvæsken opbevares i op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller i op til 12 timer ved temperaturer under 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

KANUMA indeholder

- Aktivt stof: Sebelipase alfa. Hver ml koncentrat indeholder 2 mg sebelipase alfa. Hvert hætteglas indeholder 20 mg sebelipase alfa i 10 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumcitrat (se afsnit 2 under 'KANUMA indeholder natrium'), citronsyremonohydrat, humant serumalbumin og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

KANUMA udleveres som et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat). Opløsningen er klar til svagt opaliserende og farveløs til svagt farvet.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas indeholdende 10 ml koncentrat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Storbritannien

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Hvert hætteglas med KANUMA er kun beregnet til engangsbrug. KANUMA skal fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid infusionsvæske ved brug af aseptisk teknik.

Den fortyndede infusionsvæske skal administreres til patienter ved brug af et infusionssæt med lav proteinbinding og med et *in-line* 0,2 µm filter med lav proteinbinding og så vidt muligt et overfladeareal på over 4,5 cm² for at undgå tilstopning af filteret.

Klargøring af sebelipase alfa-infusionen

KANUMA skal klargøres og anvendes i henhold til nedenstående trin. Der skal anvendes aseptisk teknik.

- Antallet af hætteglas, der skal fortyndes til infusion skal bestemmes ud fra patientens vægt og den ordinerede dosis.
- Det anbefales at lade hætteglassene med KANUMA opnå en temperatur på mellem 15 °C og 25 °C før fortynding for at minimere eventuel dannelse af sebelipase alfa-proteinpartikler i opløsningen. Hætteglassene må ikke efterlades uden for køleskab længere end 24 timer før fortynding til infusion. Hætteglassene må ikke nedfryses, varmes eller opvarmes i mikrobølgeovn og skal beskyttes mod lys.
- Hætteglassene må ikke omrystes. Før fortynding skal koncentratet i hætteglassene inspiceres visuelt; koncentratet skal være klart til svagt opaliserende, farveløst til svagt farvet (gul). Da lægemidlet er et proteinprodukt, kan der være let flokkulering (f.eks. tynde, gennemskinnelige fibre) til stede i koncentratet i hætteglassene, og dette er acceptabelt.
- Må ikke anvendes, hvis koncentratet er uklart, eller hvis der er fremmedlegemer i form af partikler til stede.
- Op til 10 ml koncentrat skal langsomt trækkes ud af hvert hætteglas og fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid infusionsvæske. Se tabel 1 for det anbefalede samlede infusionsvolumen efter vægtinterval. Infusionsvæsken skal blandes forsigtigt og må ikke omrystes.

Tabel 1: Anbefalede infusionsvolumener*

	1 mg/kg dosis	3 mg/kg dosis	5 mg/kg dosis**
--	----------------------	----------------------	------------------------

Vægtinterval (kg)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (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

f.

* Infusionsvolumenet skal baseres på den ordinerede dosis og skal fremstilles, så den endelige sebelipase alfa-koncentration bliver 0,1-1,5 mg/ml.

** Til patienter med LAL-mangel, der viser sig inden for de første 6 levemåneder, som ikke opnår et optimalt klinisk respons med en dosis på 3 mg/kg.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.