

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KANUMA 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje sebelipasum alfa\* 2 mg. Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje sebelipasum alfa 20 mg.

\*Sebelipáza alfa je produkována ve vaječném bílku transgenního kura (*Gallus*) technologií rekombinantní DNA (rDNA).

### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 33 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě zbarvený roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek KANUMA je indikován k dlouhodobé enzymatické substituční léčbě (ERT) u pacientů všech věkových skupin s deficitem lysozomální kyselé lipázy (LAL).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem KANUMA musí probíhat pod dohledem zdravotnického pracovníka, který má zkušenosti s léčbou pacientů s deficitem LAL, jinými metabolickými poruchami nebo chronickými onemocněními jater. Přípravek KANUMA by měl být podáván vyškoleným zdravotnickým pracovníkem, který dokáže zvládnout stavy vyžadující neodkladnou lékařskou péči.

### Dávkování

Léčbu je důležité zahájit co možná nejdříve po diagnóze deficitu LAL.

Pokyny ohledně preventivních opatření a sledování hypersenzitivních reakcí viz bod 4.4. Po výskytu hypersenzitivní reakce je zapotřebí zvážit vhodné předléčení podle standardů péče (viz bod 4.4).

### *Kojenci (< 6 měsíců věku)*

Doporučená výchozí dávka u kojenců (< 6 měsíců věku) s rychle progredujícím deficitem LAL je 1 mg/kg podávaná jako intravenózní infuze jednou týdně. Podle klinické odpovědi by se měla zvážit eskalace dávky až na 3 mg/kg jednou týdně.

### *Děti a dospělí*

Doporučená dávka u dětí a dospělých, u nichž není přítomen rychle progredující deficit LAL před dosažením 6 měsíců věku, je 1 mg/kg podávaná jako intravenózní infuze jednou každý týden.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin či jater se nedoporučuje žádná úprava dávky na základě současných znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky sebelipázy alfa. Viz bod 5.2.

#### *Pediatrická populace*

Podávání přípravku KANUMA kojencům s potvrzeným multiorgánovým selháním by se mělo provádět na základě úvahy ošetřujícího lékaře.

#### *Pacienti s nadváhou*

Bezpečnost a účinnost přípravku KANUMA u pacientů s nadváhou nebyla důkladně hodnocena, a proto v současnosti nelze pro tyto pacienty doporučit alternativní režimy dávkování.

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

Bezpečnost a účinnost přípravku KANUMA u pacientů starších 65 let nebyla hodnocena a nelze pro ně doporučit žádné alternativní režimy dávkování. Viz bod 5.1.

### Způsob podání

Přípravek KANUMA je určen pouze k intravenóznímu podání.

Celkový objem infuze by měl být podán přibližně za 2 hodiny. Po zjištění snášenlivosti pacienta lze uvažovat o 1hodinové infuzi. V případě eskalace dávky lze dobu infuze prodloužit.

Přípravek KANUMA je nutné podávat přes 0,2 µm filtr (viz bod 6.6).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku, když jsou pokusy o opakované podání léku neúspěšné, nebo na vejce nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe

U pacientů léčených sebelipázou alfa, viz bod 4.8, byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe. Proto musí být při podávání sebelipázy alfa snadno dostupná vhodná medicínská podpora. Pokud se závažné reakce vyskytnou, je zapotřebí okamžitě zastavit infuzi sebelipázy alfa a zahájit vhodnou léčbu. Po závažném účinku je zapotřebí zvážit rizika a přínosy opakovaného podávání sebelipázy alfa.

Po první infúzi sebelipázy alfa, včetně první infúze po eskalaci dávky, je nutné pacienty sledovat 1 hodinu, aby se zachytily jakékoliv známky či příznaky anafylaxe nebo závažné hypersenzitivní reakce.

Léčba hypersenzitivních reakcí může zahrnovat dočasné přerušení infuze, snížení rychlosti infuze a/nebo léčbu antihistaminiky, antipyretiky a/nebo kortikosteroidy. U pacientů, kde došlo k alergickým reakcím během infuze, je při opakovaném podávání nutno postupovat opatrně. Pokud bude infuze přerušena, může být obnovena při nižší rychlosti se zvýšením, pokud bude tolerováno. Předběžná léčba antipyretiky a/nebo antihistaminiky může zabránit následným reakcím v těch případech, kdy se vyžaduje symptomatická léčba.

Případě závažných účinků souvisejících s infuzí a v případech, kdy účinek nenastává nebo se ztrácí, je nutné testovat pacienty na přítomnost protilátek.

Tento léčivý přípravek může obsahovat stopy vaječných bílkovin. Pacienti se známými alergiemi na vejce byli vyřazeni z klinických studií (viz bod 4.3).

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 33 mg sodíku na injekční lahvičku a je podáván v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (viz bod 6.6). Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Protože se jedná o rekombinantní humánní protein, je sebelipáza alfa nepravděpodobným kandidátem na mezilékové interakce zprostředkované cytochromem P450 nebo jiné mezilékové interakce.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání sebelipázy alfa těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání sebelipázy alfa v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### Kojení

Údaje ze studií u kojících žen nejsou k dispozici. Není známo, zda se sebelipáza alfa vylučuje do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání sebelipázy alfa.

#### Fertilita

Klinické údaje o účincích sebelipázy alfa na fertilitu nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek KANUMA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které se projevily u 3 % pacientů v klinických studiích, byly známky a příznaky shodující se s anafylaxií. Známky a příznaky zahrnovaly hrudní dyskomfort, konjunktivální injekci, dušnost, generalizovanou a svědivou vyrážku, hyperémii, slabý edém očních víček, rinorheu, závažnou respirační tíseň, tachykardii, zrychlené dýchání a urtikárii.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje v tabulce 1 popisují nežádoucí účinky hlášené u dětí, které dostávaly sebelipázu alfa v klinických studiích v dávkách až do 3 mg/kg týdně. Údaje v tabulce 2 popisují nežádoucí účinky hlášené u dětí a dospělých, kteří dostávali přípravek KANUMA v klinických studiích v dávce 1 mg/kg jednou každý druhý týden.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Používají se následující termíny a frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u kojenců<sup>c</sup>, kteří dostávali přípravek KANUMA**

Třída orgánových systémů MedDRA	Frekvence <sup>a</sup>	Preferovaný termín MedDRA
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Edém očních víček
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Neklid <sup>b</sup> , podrážděnost <sup>b</sup>
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Hypotonie
Srdeční poruchy	Velmi časté	Tachykardie <sup>b</sup>
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze, bledost <sup>b</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Respirační tíseň, sípání, kašel, rinitida, nasální kongesce, kýchání
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, gastroezofageální reflux, dávení, zvracení <sup>b</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Urtikárie <sup>b</sup> , vyrážka <sup>b</sup> , ekzém <sup>b</sup> , pruritus, makulopapulární vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zimnice, hypertermie, pyrexie <sup>b</sup> , edém
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená tělesná teplota, snížená saturace kyslíkem, zvýšený krevní tlak, zvýšená tepová frekvence, zvýšená dechová frekvence

<sup>a</sup> Velmi časté = Hlášené u ≥ 1 pacienta dostávajícího přípravek KANUMA

<sup>b</sup> Hlášeno u ≥ 2 pacientů dostávajících přípravek KANUMA

<sup>c</sup> Věk při první dávce: 1 až 6 měsíců

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u dětí a dospělých<sup>d</sup>, kteří dostávali přípravek KANUMA**

Třída orgánových systémů MedDRA	Frekvence <sup>a</sup>	Preferovaný termín MedDRA
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy imunitního systému	Časté	Anafylaktická reakce, edém očních víček
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Tranzitorní hypercholesterolémie, tranzitorní hypertriglyceridémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost <sup>c</sup> , nespavost
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie
Cévní poruchy	Časté	Hyperémie <sup>e</sup> , hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Laryngeální edém <sup>e</sup> , dušnost <sup>b,c,e</sup>
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem <sup>b,e</sup> , bolest břicha <sup>b,e</sup> , abdominální distenze, nauzea <sup>b-e</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Urtikárie, vyrážka <sup>c,e</sup> (včetně papulární vyrážky a pruritické vyrážky), pruritus <sup>e</sup> , ekzém <sup>e</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Zimnice, hrudní dyskomfort <sup>c,e</sup> , edém, únava, ztvrdnutí tkáň v místě podání infuze, pyrexie
Vyšetření	Časté	Zvýšená tělesná teplota <sup>b,c</sup>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Reakce související s infuzí <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Časté = Hlášené u ≥ 1 pacienta dostávajícího přípravek KANUMA

- <sup>b</sup> Hlášeno se stejnou frekvencí u pacientů dostávajících přípravek KANUMA nebo placebo nebo častěji u pacientů dostávajících placebo během dvojité zaslepeného období LAL-CL02
- <sup>c</sup> Hlášeno jako součást nežádoucího účinku u jediného pacienta dostávajícího přípravek KANUMA v LAL-CL02
- <sup>d</sup> Věk při první dávce: 4 až 58 let
- <sup>e</sup> Hlášeno u  $\geq 2$  pacientů dostávajících přípravek KANUMA

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hypersenzitivita*

Tři pacienti ze 106 (3 %) pacientů léčených přípravkem KANUMA, včetně 1 ze 14 (7 %) kojenců 2 z 92 (2 %) dětí a dospělých, v klinických studiích měli známky a příznaky shodné s anafylaxí. Anafylaxe se vyskytla během infuze a až 1 rok po zahájení léčby.

V klinických studiích mělo 21 ze 106 (20 %) pacientů léčených přípravkem KANUMA, včetně 9 ze 14 (64 %) kojenců a 12 z 92 (13 %) dětí a dospělých, známky a příznaky buď shodné nebo potenciálně související s hypersenzitivní reakcí. Tyto hlášené známky a příznaky, které se vyskytly u dvou či více pacientů, zahrnovaly bolest břicha, neklid, zimnici, průjem, ekzém, hypertenzi, podrážděnost, laryngeální edém, nauzeu, edém, bledost, pruritus, pyrexii/zvýšenou tělesnou teplotu, vyrážku, tachykardii, urtikárii a zvracení. Většina účinků nastala během infuze nebo do 4 hodin od jejího dokončení.

##### *Tranzitorní hyperlipidémie*

V souladu se známým mechanismem účinku byla pozorována asymptomatická zvýšení cholesterolu a triglyceridů v krvi po zahájení léčby. Tato zvýšení se obecně vyskytovala během prvních 2 až 4 týdnů a zlepšovala se během dalších 8 týdnů léčby. Viz bod 5.1.

##### *Imunogenicita*

U pacientů se vytvořily protilátky proti léčivu (ADA) na sebelipázu alfa. Na základě omezených údajů, které jsou v současnosti k dispozici, se zdá, že k tvorbě ADA dochází častěji u kojenců.

V LAL-CL03 měli 4 z 7 vyhodnotitelných kojenců (57 %) vytvořené ADA během léčby přípravkem KANUMA. V době počáteční pozitivivity ADA dostávali 3 pacienti dávku 1 mg/kg jednou týdně a 1 pacient dostával dávku 3 mg/kg jednou týdně. U většiny pacientů, u nichž se vytvořily ADA, k tomu došlo během prvních 2 měsíců expozice. Titry ADA poklesly na nedetekovatelné hladiny během pokračující léčby u 3 z těchto 4 pacientů. U dvou pacientů byla stanovena pozitivita na protilátky, které inhibují aktivitu enzymu *in vitro* a buněčné vychytávání enzymu. V samostatné studii u kojenců se u jednoho z pěti vyhodnotitelných pacientů vyvinuly protilátky, které inhibují aktivitu enzymu *in vitro* a buněčné vychytávání enzymu.

V LAL-CL02 se ADA vytvořily u 5 z 35 vyhodnotitelných dětí a dospělých (14 %), kteří dostávali přípravek KANUMA během 20týdenního dvojité zaslepeného období studie. Všichni pacienti dostávali 1 mg/kg jednou každý druhý týden. U těchto pacientů, u nichž se vytvořily ADA, k tomu došlo během prvních 3 měsíců expozice. Titry ADA poklesly na nedetekovatelné hladiny během pokračující léčby u všech pacientů. Dva pacienti byli pozitivní pouze v jediném časovém bodě. U žádných pacientů se nevytvořily protilátky, které inhibovaly aktivitu enzymu *in vitro* a u jednoho pacienta se vytvořily protilátky, které inhibují buněčné vychytávání enzymu *in vitro*.

Souvislost mezi vznikem ADA na sebelipázu alfa a snížením účinku léčby nebo výskytem nežádoucích účinků nebyla stanovena.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## 4.9 Předávkování

V klinických studiích byly zkoumány dávky sebelipázy alfa až do 5 mg/kg jednou týdně a po těchto vyšších dávkách nebyly odhaleny žádné specifické známky či příznaky. Informace o léčbě nežádoucích účinků viz body 4.4 a 4.8.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; enzymy; ATC kód: dosud nepřirazen

#### Deficit lysozomální kyselé lipázy (LAL)

Deficit LAL je vzácné onemocnění spojené s významnou morbiditou a mortalitou, které postihuje jednotlivce od kojeneckého věku po dospělost. Deficit LAL u kojenců je stav vyžadující naléhavou lékařskou péči s rychlou progresí onemocnění v průběhu týdnů, který je obvykle fatální během prvních 6 měsíců života. Deficit LAL je autosomálně recesivní lysozomální stádavé onemocnění vyznačující se genetickým defektem, který způsobuje význačné snížení či ztrátu aktivity enzymu lysozomální kyselé lipázy (LAL).

Deficit enzymatické aktivity LAL způsobuje lysozomální stádání cholesterylesterů a triglyceridů. V játrech toto stádání vede k hepatomegalii, zvýšenému obsahu tuku v játrech, zvýšení transamináz, což signalizuje chronické poškození jater, a k progresi do fibrózy, cirhózy a ke komplikacím terminálního stádia onemocnění jater. Ve slezině způsobuje deficit LAL splenomegalii, anémii a trombocytopenii. Akumulace lipidů ve stěně střeva způsobuje malabsorpci a poruchy růstu. Dyslipidémie je častá při zvýšeném obsahu LDL a triglyceridů a nízké koncentraci HDL. Je spojena se zvýšeným obsahem jaterního tuku a elevacemi hodnot transamináz. Kromě onemocnění jater mají pacienti s deficitem LAL zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění a zrychlenou aterosklerózu.

#### Mechanismus účinku

Sebelipáza alfa je rekombinantní humánní lysozomální kyselá lipáza (rhLAL).

Sebelipáza alfa se váže na receptory na povrchu buněk prostřednictvím glykanů exprimovaných na proteinu a je následně internalizována do lysozomů. Sebelipáza alfa katalyzuje lysozomální hydrolyzu cholesterylesterů a triglyceridů na volný cholesterol, glycerol a volné mastné kyseliny. Náhrada aktivity enzymu LAL způsobuje snížení obsahu tuku v játrech a transamináz a umožňuje metabolismus cholesterylesterů a triglyceridů v lysozomu, což vede ke snížení cholesterolu nízkodenzitního lipoproteinu (LDL) a cholesterolu jiného než vysokodenzitního lipoproteinu (HDL), triglyceridů a zvýšení HDL cholesterolu. Zlepšení růstu nastává v důsledku snížení substrátu ve střevu.

#### Klinické studie

##### *Kojenci s deficitem LAL*

LAL-CL03 byla multicentrická, otevřená studie přípravku KANUMA s jedním ramenem u 9 pacientů s deficitem LAL s poruchou růstu nebo jiným důkazem o rychle progredujícím onemocnění před 6 měsíci věku. U pacientů se rovněž prudce rozvíjelo onemocnění jater a závažná hepatosplenomegalie. Věkový rozsah při vstupu do studie byl 1-6 měsíců. Pacienti dostávali sebelipázu alfa v dávce 0,35 mg/kg jednou týdně po první 2 týdny a pak 1 mg/kg jednou týdně. Na základě klinické odpovědi byla provedena eskalace dávky na 3 mg/kg jednou týdně nejdříve za 1 měsíc a až za 20 měsíců od zahájení léčby při 1 mg/kg. Byla povolena další eskalace dávky na 5 mg/kg jednou týdně.

Účinnost byla hodnocena porovnáním míry přežití pacientů léčených přípravkem KANUMA, kteří přežili posledních 12 měsíců věku v LAL-CL03, s historickou kohortou neléčených kojenců s deficitem LAL s podobnými klinickými charakteristikami. V LAL-CL03 přežilo 6 z 9 kojenců

léčených přípravkem KANUMA déle než 12 měsíců (67 %, 12měsíční přežití, 95% CI: 30 % až 93 %). Při pokračující léčbě po 12 měsících věku zemřel 1 další pacient ve věku 15 měsíců. V historické kohortě přežilo 0 z 21 pacientů déle než 8 měsíců věku (0 %, 12měsíční přežití, 95% CI: 0 % až 16 %).

Přípravek KANUMA v dávkách do 1 mg/kg jednou týdně vedl ke zlepšením koncentrací alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) a k přírůstku hmotnosti během prvních několika týdnů léčby. Od výchozího stavu do 48. týdne došlo k průměrnému snížení ALT -34,0 U/l a AST -44,5 U/l. Eskalace dávky do 3 mg/kg jednou týdně byla spojena s dalšími zlepšeními přírůstku hmotnosti, lymfadenopatie a sérového albuminu. Od výchozího stavu do 48. týdne se průměrný percentil hmotnosti podle věku zlepšil z 12,74 % na 29,83 % a průměrné koncentrace sérového albuminu vzrostly z 26,7 g/l na 38,7 g/l.

Jeden kojeneček byl léčen 5 mg/kg jednou týdně v LAL-CL03; při této dávce nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky. Protože není k dispozici více klinických údajů, tato dávka se nedoporučuje.

#### *Děti a dospělí s deficitem LAL*

LAL-CL02 byla multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 66 dětí a dospělých s deficitem LAL. Pacienti byli randomizováni pro podávání přípravku KANUMA v dávce 1 mg/kg (n=36) nebo placebo (n=30) jednou za dva týdny po dobu 20 týdnů ve dvojitě zaslepeném období. Věkový rozsah při randomizaci byl 4-58 let (71 % bylo < 18 let). Pro zařazení do studie se od pacientů požadovalo, aby měli hladiny ALT  $\geq 1,5$ násobku horní meze normálu (ULN). Většina pacientů (58 %) měla při vstupu do studie LDL cholesterol > 190 mg/dl a 24 % pacientů s LDL cholesterolem > 190 mg/dl užívalo léčivé přípravky ke snížení hladiny lipidů. Z 32 pacientů, kteří podstoupili biopsii jater před vstupem do studie, mělo 100 % fibrózu a 31 % mělo cirhózu. Věkový rozsah pacientů s cirhózou prokázanou bioticky byl 4-21 let.

Byly hodnoceny následující cílové parametry: normalizace ALT, snížení LDL cholesterolu, pokles jiného než HDL cholesterolu, normalizace AST, snížení triglyceridů, zvýšení HDL cholesterolu, snížení obsahu tuku v játrech hodnocené magnetickorezonančním zobrazováním v sekvenci multi-echo gradient echo (MEGE-MRI) a zlepšení hepatické steatózy měřené morfometrií.

Ve skupině léčené sebelipázou alfa bylo pozorováno statisticky významné zlepšení vícenásobných cílových parametrů v porovnání se skupinou na placebo při dokončení 20týdenního dvojitě zaslepeného období studie, jak je zobrazeno v tabulce 3. Absolutní snížení průměrné hladiny ALT bylo -57,9 U/l (-53 %) ve skupině léčené sebelipázou alfa a -6,7 U/l (-6 %) ve skupině s placebem.

**Tabulka 3: Primární a sekundární cílové parametry účinnosti v LAL-CL02**

Cílový parametr	KANUMA (n=36)	Placebo (n=30)	P-hodnota <sup>d</sup>
<b>Primární cílový parametr</b>			
Normalizace ALT <sup>a</sup>	31 %	7 %	0,0271
<b>Sekundární cílové parametry</b>			
LDL cholesterol, průměrná změna v % vůči výchozímu stavu	-28 %	-6 %	< 0,0001
Non-HDL cholesterol, průměrná změna v % vůči výchozímu stavu	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalizace AST <sup>b</sup>	42 %	3 %	0,0003
Triglyceridy, průměrná změna v % vůči výchozímu stavu	-25 %	-11 %	0,0375
HDL cholesterol, průměrná změna v % vůči výchozímu stavu	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Obsah tuku v játrech <sup>c</sup> , průměrná změna v % vůči výchozímu stavu	-32 %	-4 %	< 0,0001

- <sup>a</sup> Podíl pacientů, kteří dosáhli normalizace definované jako 34 nebo 43 U/l v závislosti na věku a pohlaví.
- <sup>b</sup> Podíl pacientů, kteří dosáhli normalizace definované jako 34-59 U/l v závislosti na věku a pohlaví. Hodnoceno u pacientů s abnormálními výchozími hodnotami (n=36 pro přípravek KANUMA; n=29 pro placebo).
- <sup>c</sup> Hodnoceno u pacientů s provedenými vyšetřeními MEGE-MRI (n=32 pro přípravek KANUMA; n=25 pro placebo).
- <sup>d</sup> Hodnoty p jsou z Fisherova exaktního testu pro cílové parametry normalizace a Wilcoxonova dvouvýběrového testu pro všechny ostatní cílové parametry.

Párové biopsie jater při výchozím stavu a ve 20. týdnu byly k dispozici u podskupiny pacientů (n=26). V podskupině pacientů s párovými biopsiemi jater došlo u 63 % (10/16) pacientů léčených přípravkem KANUMA ke zlepšení jaterní steatózy (alespoň  $\geq 5\%$  redukce) měřenému pomocí morfometrie v porovnání se 40 % (4/10) pacientů na placebo. Tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní.

#### *Odslepené období*

Šedesát pět ze 66 pacientů vstoupilo do odslepeného období (až po 130 týdnů) při dávce přípravku KANUMA 1 mg/kg jednou za dva týdny. U pacientů, kteří dostávali přípravek KANUMA během dvojité zaslepeného období, byla udržována snížení hladin ALT během prvních 20 týdnů léčby a další zlepšení byla pozorována u lipidových parametrů včetně hladin LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu. Čtyři (4) ze 65 pacientů v odslepeném období podstoupili eskalaci dávky na 3 mg/kg jednou za dva týdny na základě klinické odpovědi.

Pacienti na placebo měli trvale zvýšené hladiny sérových transamináz a abnormální hladiny sérových lipidů během dvojité zaslepeného období. V souladu s tím, co bylo pozorováno u pacientů léčených přípravkem KANUMA během dvojité zaslepeného období, zahájení léčby přípravkem KANUMA během odslepeného období vedlo k rychlým zlepšením hladin ALT a lipidových parametrů včetně hladin LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu.

V samostatné odslepené studii (LAL-CL01/LAL-CL04) u dospělých pacientů s deficitem LAL se zlepšení koncentrací sérových transamináz a lipidů udržovala během 104týdenního léčebného období.

#### Pediatrická populace

Padesát šest z 84 pacientů (67 %), kteří dostávali sebelipázu alfa během klinických studií (LAL-CL01/LAL-CL04, LAL-CL02 a LAL-CL03), bylo v pediatrickém a adolescentním věku (1 měsíc až 18 let).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem KANUMA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v deficitu LAL (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

#### Rejstřík deficitu LAL

Lékaři a zdravotníci se vyzývají k účasti a zařazování všech pacientů, u nichž je diagnostikován deficit LAL, do rejstříku deficitu LAL.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Děti a dospělí

Farmakokinetika sebelipázy alfa u dětí a dospělých byla stanovena pomocí farmakokinetické analýzy populace 65 pacientů s deficitem LAL, kteří dostávali intravenózní infuze přípravku KANUMA 1 mg/kg jednou každý druhý týden v LAL-CL02. Dvacet čtyři pacientů bylo ve věku od 4 do 11 let, 23 bylo ve věku od 12 do 17 let a 18 bylo  $\geq 18$  let (tabulka 4). Na základě nekompartmentální analýzy dat od dospělých (LAL-CL01/LAL-CL-04) se zdálo být farmakokinetika sebelipázy alfa nelineární s větším než dávkou úměrným zvýšením expozice pozorovaným mezi dávkami 1 a 3 mg/kg. Při dávce 1 mg/kg (jednou týdně nebo jednou každý druhý týden) nebo 3 mg/kg jednou týdně nebyla pozorována žádná akumulace.

**Tabulka 4: Průměrné populační farmakokinetické parametry**

Farmakokinetický parametr	Studie LAL-CL02 – děti a dospělí 1 mg/kg jednou každý druhý týden					
	Věk 4-11 let n=24		Věk 12-17 let n=23		≥ 18 let n=18	
	Týden 0	Týden 22*	Týden 0	Týden 22*	Týden 0	Týden 22*
AUC <sub>ss</sub> (ng·h/ml)	1133,8	941,6	1436,4	1453,6	1989,3	1861,0
C <sub>max</sub> (ng/ml)	571,7	489,6	736,4	783,6	1076,9	957,0
T <sub>max</sub> (h)	1,2	1,3	1,2	1,1	1,4	1,3
CL (l/h)	28,8	31,1	35,1	37,4	36,4	38,2
V <sub>c</sub> (l)	3,3	3,6	5,0	5,4	5,5	5,3
T <sub>1/2</sub> (h)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

\* Týden 22 pro pacienty s placebem vynulován na týden 0, tj. první týden aktivní léčby.

AUC<sub>ss</sub> = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase v ustáleném stavu

C<sub>max</sub> = maximální koncentrace

T<sub>max</sub> = doba do maximální koncentrace

CL = clearance

V<sub>c</sub> = centrální distribuční objem

T<sub>1/2</sub> = poločas

#### Kojenci (< 6 měsíců věku)

V LAL-CL03 byla sebelipáza alfa eliminována ze systémového oběhu se střední hodnotou T<sub>1/2</sub> 0,1 h (rozsah: 0,1-0,2) při dávce 3 mg/kg jednou týdně (n=4). Rozdíl v expozici sebelipáze alfa mezi skupinami s dávkou jednou týdně 0,35 mg/kg a 3 mg/kg byl větší než přímo úměrný dávce, kdy 8,6násobné zvýšení dávky vedlo k 9,6násobnému zvýšení expozice pro AUC a 10,0násobnému zvýšení pro C<sub>max</sub>.

#### Linearita/nelinearita

Na základě těchto údajů se zdálo být farmakokinetika sebelipázy alfa nelineární s větším než dávkou úměrným zvýšením expozice pozorovaným mezi dávkami 1 a 3 mg/kg.

#### Zvláštní populace

Během analýzy kovariance farmakokinetického modelu populace pro sebelipázu alfa se zjistilo, že věk, tělesná hmotnost a pohlaví nemají významný vliv na CL a V<sub>c</sub> sebelipázy alfa. Sebelipáza alfa nebyla zkoumána u pacientů ve věku od 2 do 4 let nebo pacientů starších 65 let.

Informace o farmakokinetice sebelipázy alfa u jiných než bělošských etnických skupin jsou omezené.

Sebelipáza alfa je protein a očekává se, že bude metabolicky degradován hydrolýzou peptidů. V důsledku toho se neočekává, že zhoršená funkce jater ovlivní farmakokinetiku sebelipázy alfa. O pacientech se závažným poškozením funkce jater není dostatek údajů.

Eliminace sebelipázy alfa ledvinami se považuje za menší cestu clearance. O pacientech s poškozením funkce ledvin není dostatek údajů.

Informace o dopadu protilátek proti léku na farmakokinetiku sebelipázy alfa jsou omezené.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání u potkanů a opic nebo fertility, embryofetálního a perinatálního a postnatálního vývoje u potkanů a králíků neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie chronické toxicity u juvenilních opic rodu makak jávský neodhalily žádnou toxicitu při dávkách až 3krát překračujících dávku u kojenců a 10krát doporučenou dávku u dospělých/děti. Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů a králíků při dávkách až nejméně 10krát vyšších, než je doporučená dávka pro dospělé/děti, a ve studiích fertility a perinatálního a postnatálního vývoje u potkanů při dávkách až 10krát vyšších, než je doporučená dávka pro dospělé/děti, nebyly pozorovány žádné nežádoucí nálezy.

Studie pro vyhodnocení mutagenního a kancerogenního potenciálu sebelipázy alfa nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát natrium-citrátu  
Monohydrát kyseliny citrónové  
Lidský sérový albumin  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřené injekční lahvičky: 2 roky.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána až po 24 hodin při teplotách 2 °C až 8 °C nebo až po 12 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Pokud nebude použit okamžitě, uživatel odpovídá za časy uchování při používání a podmínky uchování před použitím a tyto by obvykle neměly být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo až 12 hodin při teplotách do 25 °C, pokud ředění probíhalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla (třídy I) se zátkou ze silikonizovaného butylkaučuku a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím víčkem obsahující 10 ml koncentráту.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Jedna injekční lahvička přípravku KANUMA je určena pouze k jednorázovému použití. Přípravek KANUMA se musí naředit infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za použití aseptické techniky.

Naředěný roztok je nutné podávat pacientům za použití infuzní sady s nízkým vázáním proteinů vybavené vřazeným 0,2 µm filtrem s nízkým vázáním proteinů a povrchovou plochou větší než 4,5 cm<sup>2</sup> podle dostupnosti, aby nedošlo k ucpání filtru.

#### Příprava infuze sebelipázy alfa

Přípravek KANUMA připravte a použijte podle následujících kroků. Použijte aseptickou techniku.

- a. Určete počet injekčních lahviček, které se mají naředit pro infuzi, na základě hmotnosti pacienta a předepsané dávky.
- b. Doporučuje se nechat injekční lahvičky přípravku KANUMA dosáhnout teploty (15-25 °C) před rekonstitucí, aby se minimalizoval potenciál tvorby proteinových částic sebelipázy alfa v roztoku. Nenechávejte injekční lahvičky mimo chladničku déle než 24 hodin před naředěním k infuzi. Chraňte před mrazem, teplem, neohřívajte injekční lahvičky v mikrovlnné troubě a chraňte před světlem.
- c. Injekční lahvičky neprotřepávejte. Před naředěním vizuálně zkontrolujte roztok v injekčních lahvičkách; roztok by měl být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě zabarvený (žlutý). Kvůli proteinovému charakteru přípravku v roztoku obsaženém v injekční lahvičce může dojít ke slabé flokulaci (např. tenká, průhledná vlákna), ovšem roztok je i tak vhodný pro použití.
- d. Pokud bude roztok zakalený nebo v něm budou přítomny cizí částice, nepoužívejte jej.
- e. Pomalu odeberte až 10 ml roztoku z každé injekční lahvičky a nařeďte infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Viz tabulka 5, kde jsou doporučené celkové objemy infuze podle hmotnostních rozsahů. Roztok jemně promíchejte, ale neprotřepávejte.

**Tabulka 5: Doporučené infuzní objemy (dávka 1 mg/kg)\***

Hmotnostní rozsah (kg)	Celkový objem infuze (ml)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

\* Objem infuze by měl být založen na předepsané dávce a je nutné jej připravit na konečnou koncentraci sebelipázy alfa 0,1-1,5 mg/ml.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Alexion Europe SAS  
1-15, avenue Edouard Belin  
92500 Rueil-Malmaison  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1033/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

28. vznešený 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Jméno a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Almac Pharma Services Ltd.  
Seago Industrial Estate  
Craigavon  
Co Armagh  
BT63 5UA  
Velká Británie

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown  
Dublin 15  
Irsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky na předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **Plán na řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit.

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Kanuma na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasit obsah a formát vzdělávacího materiálu včetně komunikačních médií, modalit distribuce a jakýchkoliv dalších aspektů programu s příslušným národním kompetentním úřadem.

Cílem vzdělávacího materiálu je podporovat zdravotníky v zařazování pacientů do výhledového rejstříku onemocnění a klinických výsledků léčby pacientů s deficitem lysozomální kyselé lipázy (LAL) pro sledování účinnosti a bezpečnosti přípravku Kanuma (rejstřík deficitu LAL) se zvláštním důrazem na hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a tvorby protilátek proti léčivu (ADA) ovlivňující odpověď na léčivý přípravek.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek Kanuma uveden na trh, budou mít ke vzdělávacímu materiálu přístup všichni zdravotníci, u nichž se očekává, že budou přípravek Kanuma používat. Vzdělávací materiál bude obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Pokyn pro zdravotníky

Pokyn pro zdravotníky bude obsahovat následující klíčové prvky:

- Varování a bezpečnostní opatření týkající se rizika hypersenzitivity včetně anafylaxe nebo tvorby ADA se zvláštním zřetelem na příznaky, dobu do nástupu účinků a závažnost.
- Informace o léčbě pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi včetně anafylaxe.
- Podrobnosti o sledování kvůli potenciální tvorbě ADA po zahájení léčby přípravkem Kanuma, a to zvláště u pacientů na přípravku Kanuma, u nichž se objeví klinicky závažné hypersenzitivní reakce nebo potenciální ztráta klinické odpovědi.
- Informace pro zdravotníky o tom, že držitel rozhodnutí o registraci odpovídá za zajištění testu pro sledování pacientů pozitivních na ADA včetně modalit ohledně vyžádání testu.
- Informace o průběžně vedeném rejstříku deficitu LAL včetně důležitosti zařazování pacientů, rovněž i těch, kteří nebyli léčeni přípravkem Kanuma, a modalit účasti.

### **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Rejstřík deficitu LAL: Neintervenční, multicentrický rejstřík výhledů onemocnění a klinického výsledku u pacientů s deficitem lysozomální kyselé lipázy pro další pochopení onemocnění, jeho progresu a jakékoliv související komplikace a pro vyhodnocení dlouhodobé účinnosti (normalizace jaterních funkcí) a bezpečnosti přípravku Kanuma (zvláště hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a tvorby protilátek proti léčivému přípravku s potenciálním dopadem na odpověď na léčivý přípravek) podle odsouhlaseného protokolu.	Očekává se předkládání dílčích zpráv jednou ročně v rámci hlášení PSUR.  Závěrečná zpráva ze studie se očekává v lednu 2027.
Studie LAL-CL-08: otevřená studie 2. fáze u kojenců s rychle progredujícím deficitem LAL k prozkoumání dat dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti. Cíle účinnosti zahrnují vyšetření funkce jater v intervalu až 3 let a přežití po 12 měsících. Cíle bezpečnosti se zaměří na hypersenzitivní reakce, zvláště na	Závěrečná zpráva ze studie se očekává v prosinci 2018.

tvorbu protilátek proti léčivému přípravku, ovlivňující odpověď na léčivý přípravek.	
--	--

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KANUMA 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
sebelipasum alfa

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje sebelipasum alfa 20 mg v 10 ml roztoku (2 mg/ml)

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Dihydrát natrium-citrátu (další údaje naleznete v příbalové informaci)

Monohydrát kyseliny citrónové

Lidský sérový albumin

Voda na injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička 10 ml

20 mg/10 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po naředění.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Alexion Europe SAS  
1-15, avenue Edouard Belin  
92500 Rueil-Malmaison  
Francie.

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1033/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA 10 ml**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

KANUMA 2 mg/ml sterilní koncentrát  
sebelipasum alfa  
i.v. podání po naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

20 mg/10 ml

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce  
Chraňte před mrazem.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### KANUMA 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok sebelipasum alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek KANUMA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek KANUMA podán
3. Jak se přípravek KANUMA podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek KANUMA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek KANUMA a k čemu se používá

Přípravek KANUMA obsahuje léčivou látku sebelipázu alfa. Sebelipáza alfa je podobná přírodně se vyskytujícímu enzymu, lysozomální kyselá lipáza (LAL), který tělo používá k rozkladu tuků. Používá se k léčbě pacientů všech věkových kategorií s deficitem lysozomální kyselé lipázy (deficit LAL).

Deficit LAL je genetické onemocnění, které vede k poškození jater, vysoké hladině krevního cholesterolu a dalším komplikacím způsobeným hromaděním určitých typů tuků (cholesterylesterů a triglyceridů).

#### Jak přípravek KANUMA působí

Tento přípravek je náhradní enzymová terapie. To znamená, že nahrazuje chybějící nebo defektní enzym LAL u pacientů s deficitem LAL. Tento lék způsobuje snížení tvorby tuku, který vede ke zdravotním komplikacím, včetně zhoršeného růstu, poškození jater a srdečních komplikací. Zlepší se také hladiny tuku v krvi včetně zvýšeného obsahu LDL (špatný cholesterol) a triglyceridů (tuky).

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek KANUMA podán

##### Přípravek KANUMA Vám nesmí být podán:

- jestliže jste měl(a) Vy nebo Vaše dítě život ohrožující alergické reakce na sebelipázu alfa, které nelze zvládnout, když Vy nebo Vaše dítě dostanete lék znovu, nebo na vejce nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### Upozornění a opatření

- Pokud budete Vy nebo Vaše dítě léčen(a) přípravkem KANUMA, může se u Vás nebo u Vašeho dítěte projevit nežádoucí účinek při podávání léku nebo během hodin po infuzi (viz bod 4). To je známo jako infuzní reakce, která může někdy být závažná a může zahrnovat alergickou reakci).

**Pokud Vy nebo Vaše dítě budete mít nežádoucí účinek na infuzi tohoto typu, vyhledejte**

**ihned lékařskou pomoc.** Pokud Vy nebo Vaše dítě budete mít reakci na infuzi, mohou Vám nebo Vašemu dítěti být podány další léky, které budou budoucí účinky léčit nebo jim pomohou zabránit. Mezi těmito léky mohou být antihistaminika, léky snižující horečku a/nebo kortikosteroidy (typ protizánětlivých léků).

Pokud bude reakce na infuzi závažná, Váš lékař může infuzi přípravku KANUMA zastavit a začít Vám nebo Vašemu dítěti poskytovat vhodnou lékařskou péči.

- Tento lék může obsahovat vaječné bílkoviny. Pokud máte Vy nebo Vaše dítě alergii na vejce nebo alergie na vejce ve své anamnéze, informujte o tom svého lékaře nebo zdravotní sestru (viz **Přípravek KANUMA Vám nesmí být podán**).

### **Další léčivé přípravky a přípravek KANUMA**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### **Těhotenství a kojení**

Přípravek KANUMA by Vám neměl být podáván v případě, že jste těhotná, pokud to nebude naprosto nezbytné. Není známo, zda sebelipáza alfa přechází do mateřského mléka, proto se doporučuje, abyste přestala kojít nebo používat léčbu přípravkem KANUMA během kojení.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek KANUMA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek KANUMA obsahuje sodík**

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 33 mg sodíku. Informujte svého lékaře, pokud jste Vy nebo Vaše dítě na kontrolované sodíkové dietě.

## **3. Jak se přípravek KANUMA podává**

Dávka, kterou dostanete Vy nebo Vaše dítě, je založena na tělesné hmotnosti Vás nebo Vašeho dítěte. Doporučená dávka je 1 mg na kg tělesné hmotnosti jednou každý druhý týden kapačkou do žíly. U pacientů, kteří mají známky a příznaky onemocnění již jako kojenci, je doporučená výchozí dávka 1 mg/kg jednou týdně. Každá infuze bude trvat přibližně 1 až 2 hodiny. Lékař nebo zdravotní sestra Vás nebo Vaše dítě mohou sledovat ještě další hodinu po infuzi. Úpravy dávky lze zvážit podle toho, jak dobře budete Vy nebo Vaše dítě na léčbu reagovat. Podávání přípravku KANUMA je nutné zahájit v co nejmladším věku a přípravek je určen k dlouhodobému podávání.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá přípravek KANUMA infuzí do žíly. Předtím, než Vám bude lék podán, se musí naředit.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky byly pozorovány během podávání léku pacientům nebo brzy poté (reakce na infuzi). Nejzávažnější nežádoucí účinky mohou zahrnovat alergickou reakci (pozorována velmi často [může postihnout více než 1 z 10 pacientů] u kojenců mladších 6 měsíců, nebo často [může postihnout až 1 z 10 pacientů] u dětí a dospělých) s příznaky zahrnujícími dýchací obtíže, otok hrdla, rychlé dýchání, rychlý srdeční tep, tlak na prsou, mírný otok očních víček, zarudlé oči, rýmu, návaly horka a kopřivku.

**Pokud Vy nebo Vaše dítě budete mít příznaky tohoto typu, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.** Pokud budete mít Vy nebo Vaše dítě reakci na infuzi, mohou Vám nebo Vašemu dítěti být podány

další léky, které budou budoucí účinky léčit nebo jim pomohou zabránit. Pokud bude reakce na infuzi závažná, Váš lékař může infuzi přípravku KANUMA do žíly zastavit a začít Vám poskytovat vhodnou lékařskou péči.

Velmi časté nežádoucí účinky hlášené u kojenců (ve věku 1 až 6 měsíců) jsou:

otok očních víček	neklid	vysoký krevní tlak
snížený svalový tonus	dýchací obtíže	sípání
bledost	ucpaný či oteklý nos	rýma
kašel	pálení žáhy (refluxní onemocnění)	dávení
průjem	kopřivka	vyrážka
zvracení	svědění	puchýřovitá vyrážka
červená oteklá kůže	horečka	otok
zimnice	rychlé dýchání	nedostatek kyslíku v krvi
rychlý srdeční tep	podrážděnost	

Časté nežádoucí účinky hlášené u dětí a dospívajících (ve věku 4 až 18 let) a dospělých jsou:

závažná alergická reakce (anafylaktická reakce)	infekce močového systému	otok očních víček
dočasně zvýšené hladiny cholesterolu nebo triglyceridů (tuky) v krvi	rychlý srdeční tep	úzkost
nespavost	závrat	nízký krevní tlak
zarudnutí v obličeji	dušnost	otok hrdla
průjem	bolest břicha	nafouknutí břicha
pocit na zvracení	kopřivka	vyrážka
svědění	červená oteklá kůže	zvýšené menstruační krvácení
třes	tlak na prsou	otok
unavenost	ztvrdlá plocha v okolí místa vpichu	horečka

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí je stejná jako u dospělých.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### **5. Jak přípravek KANUMA uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Neprotřepávejte. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

U naředěných roztoků se doporučuje okamžité použití. Pokud nebude použit okamžitě, naředěný roztok lze uchovávat až 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo až 12 hodin při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek KANUMA obsahuje**

- Léčivou látkou je sebelipasum alfa. Jeden ml koncentrátu obsahuje sebelipasum alfa 2 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje sebelipasum alfa 20 mg v 10 ml (2 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou dihydrát natrium-citrátu, (viz bod 2 pod bodem „Přípravek KANUMA obsahuje sodík“), monohydrát kyseliny citrónové, lidský sérový albumin a voda na injekci.

### **Jak přípravek KANUMA vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek KANUMA je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok. Je to roztok, který je čirý až slabě opalescentní a bezbarvý až slabě zbarvený.

Velikost balení: 1 injekční lahvička obsahuje 10 ml koncentrátu

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

#### Držitel rozhodnutí o registraci

Alexion Europe SAS  
1-15, avenue Edouard Belin  
92500 Rueil-Malmaison  
Francie

#### Výrobce:

Almac Pharma Services  
Seago Industrial Estate  
Craigavon BT63 5UA  
Velká Británie

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown  
Dublin 15  
Irsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Existují rovněž další webové stránky o vzácných onemocněních a způsobech léčby.

---

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Jedna injekční lahvička přípravku KANUMA je určena pouze k jednorázovému použití. Přípravek KANUMA se musí naředit infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) za použití aseptické techniky.

Naředěný roztok je nutné podávat pacientům za použití infuzní sady s nízkým vázáním proteinů vybavené vřazeným 0,2 µm filtrem s nízkým vázáním proteinů a povrchovou plochou větší než 4,5 cm<sup>2</sup> podle dostupnosti, aby nedošlo k ucpání filtru.

#### Příprava infuze sebelipázy alfa

Přípravek KANUMA připravte a použijte podle následujících kroků. Použijte aseptickou techniku.

- Určete počet injekčních lahviček, které se mají naředit pro infuzi, na základě hmotnosti pacienta a předepsané dávky.
- Doporučuje se nechat injekční lahvičky přípravku KANUMA dosáhnout teploty (15-25 °C) před rekonstitucí, aby se minimalizoval potenciál tvorby proteinových částic sebelipázy alfa v roztoku. Nenechávejte injekční lahvičky mimo chladničku déle než 24 hodin před naředěním k infuzi. Chraňte před mrazem, teplem, neohřívajte injekční lahvičky v mikrovlnné troubě a chraňte před světlem.
- Injekční lahvičky neprotřepávejte. Před naředěním vizuálně zkontrolujte roztok v injekčních lahvičkách; roztok by měl být čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě zbarvený (žlutý). Kvůli proteinovému charakteru přípravku v roztoku obsaženém v injekční lahvičce může dojít ke slabé flokulaci (např. tenká, průhledná vlákna), ovšem roztok je i tak vhodný pro použití.
- Pokud bude roztok zakalený nebo v něm budou přítomny cizí částice, nepoužívejte jej.
- Pomalou odeberte až 10 ml roztoku z každé injekční lahvičky a naředte infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Viz tabulka 1, kde jsou doporučené celkové objemy infuze podle hmotnostních rozsahů. Roztok jemně promíchejte, ale neprotřepávejte.

**Tabulka 1: Doporučené infuzní objemy (dávka 1 mg/kg)\***

Hmotnostní rozsah (kg)	Celkový objem infuze (ml)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

\* Objem infuze by měl být založen na předepsané dávce a je nutné jej připravit na konečnou koncentraci sebelipázy alfa 0,1-1,5 mg/ml.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.