

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KANUMA 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 2 mg sebelipaasialfaa (sebelipasum alfa)*. Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg sebelipaasialfaa.

*Sebelipaasialfa on valmistettu siirtogeenisen kanan (*Gallus*) munanvalkuaisessa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 33 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman himmeä, väritön tai hieman värillinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

KANUMA on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon kaiken ikäisille lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastaville potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

KANUMA-hoito on annettava sellaisen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa, jolla on kokemusta lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta, muita aineenvaihduntasairauksia tai kroonisia maksasairauksia sairastavien potilaiden hoidosta. KANUMA-valmisteen saa antaa vain koulutettu terveydenhuollon ammattilainen, joka osaa hoitaa hätätapauksia.

Annostus

On tärkeää, että hoito aloitetaan mahdollisimman varhain lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen diagnoosin jälkeen.

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet yliherkkyysoireiden ehkäisyyn ja seurantaan. Jos potilaalla on ilmennyt yliherkkyysoireita, sopivaa esilääkitystä on harkittava tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vauvat (< 6 kuukauden ikäiset)

Suositeltu aloitusannos vauvoille (< 6 kuukauden ikäisille), joilla on nopeasti etenevä lysosomaalisen happamen lipaasin puutos, on 1 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa. Kliinisen vasteen mukaan on harkittava annoksen suurentamista 3 mg:aan/kg kerran viikossa annettuna.

Lapset ja aikuiset

Suositteltu annos lapsille ja aikuisille, joilla ei ole nopeasti etenevää lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta ennen 6 kuukauden ikää, on 1 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona kerran joka toinen viikko.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella annoksen muuttamista sebelipaasialfan farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevan tämänhetkisen tietämyksen perusteella. Ks. kohta 5.2.

Pediatriset potilaat

KANUMA-valmisteen antaminen vauvoille, joilla on todettu monielinlähäiriö, on hoitavan lääkärin harkinnassa.

Ylipainoiset potilaat

KANUMA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden hoidossa ei ole arvioitu perusteellisesti, eikä siksi näille potilaille voida suositella vaihtoehtoista annosta tällä hetkellä.

Iäkkäät (≥65-vuotiaat)

KANUMA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole arvioitu, eikä näille potilaille voida suositella vaihtoehtoista annosta. Ks. kohta 5.1.

Antotapa

KANUMA annetaan vain laskimoon.

Koko infuusiomäärä annetaan noin 2 tunnin aikana. Yhden tunnin kestoista infuusiota voidaan harkita, kun potilaan sietokyky on varmistettu. Infuusion kesto voidaan pidentää annosta suurennettaessa.

KANUMA-valmiste annetaan 0,2 µm:n suodattimen läpi (ks. kohta 6.6).

K. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Hengenvaarallinen yliherkkyys (anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, kun uudelleenaltistusyritykset eivät ole onnistuneet, kananmunalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot, anafylaksia mukaan lukien

Sebelipaasialfahoittoa saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen yliherkkyysreaktioita, anafylaksia mukaan lukien; ks. kohta 4.8. Siksi sopiva tukihoito on oltava helposti saatavilla sebelipaasialfahoittoa annettaessa. Jos vakavia reaktioita esiintyy, sebelipaasialfainfuusio on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito aloitettava. Sebelipaasialfahoidon uudelleen antamisen riskejä ja hyötyjä on harkittava vakavan reaktion jälkeen.

Ensimmäisen sebelipaasialfainfuusion jälkeen, mukaan lukien ensimmäinen annos annoksen suurentamisen jälkeen, potilasta on tarkkailtava 1 tunnin ajan anafylaksian tai vakavan yliherkkyysreaktion merkkien ja oireiden seuraamiseksi.

Yliherkkyysreaktioita voidaan hoitaa keskeyttämällä infuusio tilapäisesti, hidastamalla infuusionopeutta ja/tai antamalla antihistamiineja, kuumelääkkeitä ja/tai kortikosteroideja. Valmistetta on annettava varoen uudelleen sellaisille potilaille, joilla on esiintynyt allergisia reaktioita infuusion aikana. Jos infuusio keskeytetään, se voidaan aloittaa hitaammalla nopeudella, jota suurennetaan sietokyvyn mukaan. Kuumelääkkeiden ja/tai antihistamiinien antaminen esilääkityksenä voi estää uudet reaktiot potilailla, jotka ovat tarvinneet oireidenmukaista hoitoa.

Vakavissa infuusioon liittyvissä reaktioissa ja tehon puuttuessa tai hävitessä, potilailta on tutkittava vasta-aineet.

Tässä lääkevalmisteesta voi olla jäämiä kanamunan proteiineista. Potilaita, joilla tiedettiin olevan kananmuna-allergia, ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin (ks. kohta 4.3).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 33 mg natriumia injektiopulloa kohden, ja se annetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen laimennettuna (ks. kohta 6.6). Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettuna ihmisen proteiinina sebelipaasialfa ei todennäköisesti aiheuta sytokromi P450 -välitteisiä tai muita yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja sebelipaasialfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varotoimena on suositeltavaa välttää sebelipaasialfan käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Valmisteen käytöstä imettävillä naisilla ei ole tutkimustietoa. Ei tiedetä, erittyykö sebelipaasialfa ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko sebelipaasialfahoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Sebelipaasialfan vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole klinisiä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

KANUMA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimmat haittavaikutukset, joita esiintyi 3 %:lla kliinisen tutkimuksen potilaista, olivat anafylaksian kaltaiset merkit ja oireet. Merkkejä ja oireita olivat mm. epämiellyttävä tunne rinnassa, silmien verestys, hengenahdistus, yleistynyt ja kutiava ihottuma, hyperemia, lievä silmäluomien turvotus, vetinen nuha, vakavat hengitysvaikeudet, takykardia, tiheä hengitys ja nokkosihottuma.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on kuvattu haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa KANUMA-valmistetta saaneilla vauvoilla annosten ollessa enintään 3 mg/kg kerran viikossa. Taulukossa 2 on kuvattu haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa sebelipaasialfaa saaneilla lapsilla ja aikuisilla annoksen ollessa 1 mg/kg kerran joka toinen viikko.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: KANUMA-valmistetta saaneilla vauvoilla^c esiintyneet haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyys ^a	MedDRA:n mukainen haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Silmäluomien turvotus
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Kiihtyneisyys ^b , ärtyneisyys ^b
Hermosto	Hyvin yleinen	Hypotonia
Sydän	Hyvin yleinen	Takykardia ^b
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio, kalpeus ^b
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, yskä, nuha, nenän tukkoisuus, aivastelu
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, ruokatorven refluksitauti, yökkääminen, oksentelu ^b
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Nokkosihottuma ^b , ihottuma ^b , ekseema ^b , kutina, makulopapulaarinen ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Vilunväreet, hypertermia, kuume ^b , turvotus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Ruumiinlämmön nousu, happisaturaation väheneminen, verenpaineen nousu, sydämen sykkeen kiihtyminen, hengitysnopeuden kiihtyminen

^a Hyvin yleinen = Esiintyi ≥ 1 :llä KANUMA-valmistetta saaneella potilaalla

^b Esiintyi ≥ 2 KANUMA-valmistetta saaneella potilaalla

^c Ikä ensimmäisen annoksen aikana: 1–6 kuukautta

Taulukko 2: KANUMA-valmistetta saaneilla lapsilla ja aikuisilla^d esiintyneet haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyys ^a	MedDRA:n mukainen haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Virtsatieinfektio
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Anafylaktinen reaktio, silmäluomien turvotus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Tilapäinen hyperkolesterolemia, tilapäinen hypertriglyseridemia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus ^c , unettomuus
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus
Sydän	Yleinen	Takykardia
Verisuonisto	Yleinen	Hyperemia ^e , hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Kurkunpään turvotus ^e , hengenahdistus ^{b,c,e}
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli ^{b,e} , vatsakipu ^{b,e} , vatsan turvotus, pahoinvointi ^{b,e}
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Nokkosihottuma, ihottuma ^{c,e} (mukaan lukien papulaarinen ihottuma ja kutiava ihottuma), kutina ^e , ekseema ^e
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Vilunväreet, epämiellyttävä tunne rinnassa ^{c,e} , turvotus, väsymys, infuusiokohdan kovettuminen, kuume

Tutkimukset	Yleinen	Ruumiinlämmön nousu ^{b,c}
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio ^c

^a Yleinen = Esiintyi ≥ 1 :llä KANUMA-valmistetta saaneella potilaalla

^b Esiintyi yhtä usein KANUMA- tai lumevalmistetta saaneilla potilailla tai useammin lumevalmistetta saaneilla potilailla LAL-CL02-tutkimuksen kaksoissokkovaiheen aikana

^c Esiintyi häirtavaikutuksen osana yhdellä KANUMA-valmistetta saaneella potilaalla LAL-CL02-tutkimuksessa

^d Ikä ensimmäisen annoksen aikana: 4–58 vuotta

^e Esiintyi ≥ 2 :lla KANUMA-valmistetta saaneella potilaalla

Tiettyjen häirtavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Kolmella potilaalla 106 potilaasta (3 %), jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa KANUMA-valmistetta, mukaan lukien 1/14 vauvaa (7 %) ja 2/92 lasta ja aikuista (2 %), esiintyi anafylaksian kaltaisia merkkejä ja oireita. Anafylaksiaa esiintyi infuusion aikana niinkin myöhään kuin 1 vuosi hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa 21 potilaalla 106:sta (20 %) KANUMA-valmistetta saaneesta potilaasta, mukaan lukien 9/14 (64 %) vauvaa ja 12/92 (13 %) lasta ja aikuista, esiintyi merkkejä ja oireita, jotka olivat joko yliherkkyysreaktion kaltaisia tai jotka saattoivat liittyä yliherkkyysreaktioon. Näitä vähintään kahdella potilaalla esiintyneitä oireita olivat mm. vatskipu, kiihtyneisyys, vilunväreet, ripuli, ekseema, hypertensio, ärtyneisyys, kurkunpään turvotus, pahoinvointi, turvotus, kalpeus, kutina, kuume / ruumiinlämmön nousu, ihottuma, takykardia, nokkosihottuma ja oksentelu. Useimmat reaktioista esiintyivät infuusion aikana tai 4 tunnin kuluessa infuusion lopettamisesta.

Tilapäinen hyperlipidemia

Tunnetun vaikutustavan mukaisesti kiertävän kolesterolin ja triglyseridien pitoisuuden oireetonta suurenemista on havaittu hoidon aloittamisen jälkeen. Pitoisuuksien suureneminen ilmenee yleensä ensimmäisen 2–4 viikon aikana, ja pitoisuudet korjaantuvat seuraavan 8 viikon aikana hoitoa jatkettaessa. Ks. kohta 5.1.

Immunogeenisuus

Potilaille on kehittynyt lääkevasta-aineita (anti-drug antibodies, ADA) sebelipaasialfaa vastaan. Vähäisten saatavissa olevien tietojen perusteella lääkevasta-aineita näyttää kehittyvän useammin vauvoille.

LAL-CL03-tutkimuksessa 4 tutkitulle vauvalle 7:stä (57 %) kehittyi lääkevasta-aineita KANUMA-hoidon aikana. Kun ADA-positiivisuus havaittiin ensimmäisen kerran, 3 potilasta sai annoksen 1 mg/kg kerran viikossa ja 1 potilas annoksen 3 mg/kg kerran viikossa. Jos lääkevasta-aineita kehittyi, ne kehittyivät useimmiten ensimmäisen 2 hoitokuukauden aikana. Kolmella potilaalla 4:stä lääkevasta-ainetiitterit pienivät alle havaitsemisrajan hoidon jatkuessa. Kaksi potilasta määritettiin positiivisiksi sellaisille vasta-aineille, jotka estävät entsyymin aktiivisuuden *in vitro* ja entsyymin soluunoton. Erillisessä vauvoille tehdyssä tutkimuksessa yhdelle viidestä tutkitusta potilaasta kehittyi vasta-aineita, jotka estivät *in vitro* entsyymin aktiivisuuden ja entsyymin soluunoton.

LAL-CL02-tutkimuksessa 5 tutkitulle lapselle ja aikuiselle 35:stä (14 %), jotka saivat KANUMA-valmistetta tutkimuksen 20 viikkoa kestäneen kaksoissokkovaiheen aikana, kehittyi lääkevasta-aineita. Kaikki potilaat saivat valmistetta 1 mg/kg kerran joka toinen viikko. Kun lääkevasta-aineita kehittyi, ne kehittyivät ensimmäisen 3 hoitokuukauden aikana. Kaikilla potilailla lääkevasta-ainetiitterit pienivät alle havaitsemisrajan hoidon jatkuessa. Kaksi potilasta oli positiivisia ainoastaan yhdellä määrityskerralla. Kenellekään potilaista ei kehittynyt sellaisia vasta-aineita, jotka estivät entsyymin aktiivisuuden *in vitro*, ja yhdelle potilaalle kehittyi vasta-aineita, jotka estivät entsyymin soluunoton *in vitro*.

Lääkevasta-aineiden kehittymistä sebelipaasialfaa vastaan ja sen yhteyttä hoitovaikutuksen heikkenemiseen tai häirtavaikutusten esiintymiseen ei ole selvitetty.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa tutkitut sebelipaasialfan annokset olivat enintään 5 mg/kg kerran viikossa, eikä suurempien annosten jälkeen todettu mitään erityisiä oireita. Ks. kohdista 4.4 ja 4.8 tietoa haittavaikutusten hoidosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit; ATC-koodi: ei vielä määritelty

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos

Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos on harvinainen sairaus, johon liittyy merkittävä sairastuvuus ja kuolleisuus ja johon sairastuneet henkilöt voivat olla vauvoista aikuisikäisiin. Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos on vauvoilla hätätilanne, jossa sairaus etenee nopeasti viikkojen aikana ja joka tyypillisesti johtaa kuolemaan ensimmäisen 6 elinkuukauden aikana. Lysosomaalisen happaman lipaasin puutos on autosomaalinen resessiivinen lysosomaalinen kertymänsairaus, jolle on ominaista geenivirhe, joka johtaa lysosomaalisen happaman lipaasientsyymin aktiivisuuden merkittävään vähenemiseen tai puuttumiseen.

Vajavainen lysosomaalisen happaman lipaasientsyymin aktiivisuus aiheuttaa kolesteryyliesterien ja triglyseridien lysosomaalisen kertymisen. Maksassa tämä kertyminen johtaa hepatomegaliaan, maksan rasvapitoisuuden suurenemiseen, transaminaasipitoisuuden suurenemiseen, joka viestii kroonisesta maksavauriosta, sekä sairauden etenemiseen fibroosiksi, kirroosiksi ja loppuvaiheen maksasairauden komplikaatioihin. Pernassa lysosomaalisen happaman lipaasin puutos aiheuttaa splenomegaliaa, anemiaa ja trombosytopeniaa. Lipidien kertyminen suolen seinämään johtaa imeytymishäiriöön ja kasvuvajeeseen. Dyslipidemia (suurentuneet LDL- ja triglyseridipitoisuudet ja pienentynyt HDL-pitoisuus) on yleinen, ja siihen liittyy maksan rasvapitoisuuden ja transaminaasipitoisuuden suureneminen. Maksasairauden lisäksi lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastavalla potilaalla on suurentunut sydän- ja verisuonisairauden ja nopeutuneen ateroskleroosin riski.

Vaikutusmekanismi

Sebelipaasialfa on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen lysosomaalinen hapan lipaasi (rhLAL).

Sebelipaasialfa sitoutuu solun pintareseptoreihin proteiinin pinnalla ilmentyvien glykaanien välityksellä ja tämän jälkeen internalisoituu lysosomeihin. Sebelipaasialfa katalysoi kolesteryyliesterien ja triglyseridien lysosomaalista hydrolyysiä vapaaksi kolesteroliksi, glyseroliksi ja vapaiksi rasvahapoiksi. Lysosomaalisen happaman lipaasientsyymin aktiivisuuden korvaaminen johtaa maksan rasvapitoisuuden ja transaminaasipitoisuuksien pienentymiseen ja mahdollistaa kolesteryyliesterien ja triglyseridien aineenvaihdunnan lysosomissa. Tämä pienentää LDL-kolesterolin ja non-HDL-kolesterolin sekä triglyseridien pitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolin pitoisuutta. Kasvu paranee, kun substraatin määrä suolessa vähenee.

Kliiniset tutkimukset

Vauvat, joilla on lysosomaalisen happaman lipaasin puutos

LAL-CL03 oli avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa KANUMA-valmistetta tutkittiin 9:llä lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavalla potilaalla. Potilailla oli kasvuvaje tai muuta näyttöä nopeasti etenevästä sairaudesta ennen 6 kuukauden ikää. Potilailla oli myös nopeasti etenevä maksasairaus ja vaikea hepatosplenomegalia. Potilaiden ikä tutkimukseen otettaessa oli 1-6 kuukautta. Potilaat saivat sebelipaasialfaa 0,35 mg/kg kerran viikossa ensimmäisen 2 viikon ajan ja sitten 1 mg/kg kerran viikossa. Kliinisen vasteen perusteella annosta suurennettiin 3 mg:aan/kg (kerran viikossa) jopa 1 kuukauden jälkeen ja enintään 20 kuukauden jälkeen aloitusannoksen ollessa 1 mg/kg. Tutkimuksessa sallittiin annoksen suurentaminen edelleen 5 mg:aan/kg kerran viikossa annettuna.

Tehoa arvioitiin vertaamalla LAL-CL03-tutkimuksessa yli 12 kuukautta eläneiden KANUMA-hoitoa saaneiden potilaiden eloonjääntiä sellaisten aiemman kohortin hoitamattomien vauvojen eloonjääntiin, joilla oli lysosomaalisen happamen lipaasin puutos ja samankaltaisia kliinisiä piirteitä. LAL-CL03-tutkimuksessa 6 KANUMA-hoitoa saanutta potilasta 9:stä säilyi elossa yli 12 kuukautta (67 %, 12 kuukauden eloonjääminen, 95 %:n LV: 30–93 %). Kun hoitoa jatkettiin yli 12 kuukauden iän, vielä yksi potilas kuoli 15 kuukauden ikäisenä. Aiemmassa kohortissa 0 potilasta 21:stä selvisi elossa yli 8 kuukauden ikäiseksi (0 %, 12 kuukauden eloonjääminen, 95 %:n LV: 0–16 %).

KANUMA kerran viikossa annettuna annosten ollessa enintään 1 mg/kg paransi alaniiniaminotransferaasiarvoja (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvoja (ASAT) sekä lisäsi painonnousua muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana. Lähtötilanteesta viikkoon 48 mennessä ALAT-arvon keskimääräinen väheneminen oli -34,0 U/l ja ASAT-arvon -44,5 U/l. Annoksen suurentaminen 3 mg:aan/kg kerran viikossa annettuna paransi edelleen painonnousua, lymfadenopatiaa ja seerumin albumiinia. Lähtötilanteesta viikkoon 48 mennessä keskimääräinen iän mukainen painoprosentti parani 12,74 %:sta 29,83 %:iin ja keskimääräinen seerumin albumiinipitoisuus arvosta 26,7 g/l arvoon 38,7 g/l.

Yksi vauva sai valmistetta 5 mg/kg kerran viikossa LAL-CL03-tutkimuksessa; tällä annoksella ei esiintynyt mitään uusia haittavaikutuksia. Tätä annosta ei suositella kliinisten lisätietojen puuttuessa.

Lapset ja aikuiset, joilla on lysosomaalisen happamen lipaasin puutos

LAL-CL02 oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa oli mukana 66 lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavaa lasta ja aikuista. Potilaat satunnaistettiin saamaan KANUMA-valmistetta 1 mg/kg (n=36) tai lumevalmistetta (n=30) kerran joka toinen viikko 20 viikon ajan kaksoissokkojaksossa. Satunnaistamisvaiheessa potilaiden ikäjakauma oli 4–58 vuotta (71 % oli < 18-vuotiaita). Päästäkseen mukaan tutkimukseen potilaiden ALAT-arvojen piti olla $\geq 1,5$ x normaalin ylärajan (ULN). Suurimmalla osalla potilaista (58 %) LDL-kolesteroli oli > 190 mg/dl tutkimukseen otettaessa, ja 24 %:lla potilaista, joiden LDL-kolesteroli oli > 190 mg/dl, oli lipidilääkitys. Tutkimukseen otettaessa 32 potilaalle tehtiin maksabiopsia; 100 %:lla oli fibroosi ja 31 %:lla kirroosi. Potilaat, joilla oli biopsianäyttöä kirroosista, olivat iältään 4–21-vuotiaita.

Seuraavat päätetapahtumat arvioitiin: ALAT-arvon normalisoituminen, LDL-kolesteroliarvon pieneneminen, non-HDL-kolesteroliarvon pieneneminen, ASAT-arvon normalisoituminen, triglyseridiarvon pieneneminen, HDL-kolesteroliarvon suureneminen, maksan rasvapitoisuuden pieneneminen magneettikuvauksen monikaiku-kenttäkaikusekvenssillä (MEGE-MRI) tutkittuna ja maksan rasvoittumisen paraneminen morfometrialla mitattuna.

Sebelipaasialfahoitoa saaneessa ryhmässä havaittiin tilastollisesti merkitsevää paranemista useassa päätetapahtumassa verrattuna lumeryhmään tutkimuksen 20 viikkoa kestäneen kaksoissokkovaiheen loputtua, kuten on esitetty taulukossa 3. Keskimääräisen ALAT-arvon absoluuttinen pieneneminen oli -57,9 U/l (-53 %) sebelipaasialfahoitoa saaneessa ryhmässä ja -6,7 U/l (-6 %) lumeryhmässä.

Taulukko 3: Ensisijaiset ja toissijaiset tehon päätetapahtumat LAL-CL02-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	KANUMA (n=36)	Lumevalmis te (n=30)	P-arvo ^d
Ensisijainen päätetapahtuma			

Taulukko 3: Ensisijaiset ja toissijaiset tehon päätetapahtumat LAL-CL02-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	KANUMA (n=36)	Lumevalmis te (n=30)	P-arvo ^d
ALAT-arvon normalisoituminen ^a	31 %	7 %	0,0271
Toissijaiset päätetapahtumat			
LDL-kolesteroli, keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	-28 %	-6 %	< 0,0001
non-HDL-kolesteroli, keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	-28 %	-7 %	< 0,0001
ASAT-arvon normalisoituminen ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglyseridit, keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	-25 %	-11 %	0,0375
HDL-kolesteroli, keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Maksan rasvapitoisuus ^c , keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Niiden potilaiden määritelmänä, joiden pitoisuus normalisoitui, oli 34 tai 43 U/l iän ja sukupuolen mukaan.

^b Niiden potilaiden määritelmänä, joiden pitoisuus normalisoitui, oli 34–59 U/l iän ja sukupuolen mukaan. Tutkittiin niiltä potilailta, joilla oli epänormaalit lähtötilanteen arvot (KANUMA: n=36; lumevalmiste: n=29).

^c Tutkittiin potilailta MEGE-MRI-tutkimuksella (KANUMA: n=32; lumevalmiste: n=25).

^d P-arvot normalisoitumisen päätetapahtumille Fisherin tarkasta testistä ja kaikille muille päätetapahtumille Wilcoxonin järjestyslukujen summatestistä.

Potilaiden osajoukolla (n=26) oli saatavissa maksan paribiopsiat lähtötilanteessa ja viikolla 20. Niistä potilaista, joilta oli otettu maksan paribiopsiat, 63 %:lla (10/16) KANUMA-hoitoa saaneista potilaista maksan rasvoittuminen morfometrialla mitattuna parani (vähintään ≥ 5 %:n pieneneminen) verrattuna 40 %:iin (4/10) lumevalmistetta saaneista. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Avoim vaihe

Kuusiikymmentäviisi potilasta 66:sta jatkoi tutkimuksen avoimeen vaiheeseen (enintään 130 viikkoa), jossa KANUMA-valmistetta annettiin 1 mg/kg kerran joka toinen viikko. KANUMA-valmistetta kaksoissokkovaikossa saaneiden potilaiden ensimmäisen 20 hoitoviikon aikana pienentyneet ALAT-arvot säilyivät ja lipidiparametreissa, LDL- ja HDL-kolesteroliarvot mukaan lukien, havaittiin edelleen paranemista. Avoimessa vaiheessa neljän (4) potilaan annosta 65 potilaasta suurennettiin 3 mg:aan/kg kerran joka toinen viikko annettuna kliinisen vasteen mukaan.

Lumevalmistetta saaneilla potilailla oli jatkuvasti suurentuneet seerumin transaminaasiarvot ja epänormaali seerumin lipidipitoisuus kaksoissokkovaikkeen aikana. Kuten KANUMA-valmistetta kaksoissokkovaikossa saaneilla potilailla, KANUMA-hoidon aloittaminen avoimessa vaiheessa paransi nopeasti ALAT-arvoja ja lipidiparametreja, LDL- ja HDL-kolesteroliarvot mukaan lukien.

Erillisessä avoimessa tutkimuksessa (LAL-CL01/LAL-CL04-tutkimus) parantuneet seerumin transaminaasiarvot ja lipidiarvot säilyivät lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastavilla aikuispotilailla läpi 104 viikon hoitojakson.

Pediatriiset potilaat

Viisikymmentäkuusi potilasta 84:stä (67 %), jotka saivat sebelipaasialfaa kliinisissä tutkimuksissa (LAL-CL01/LAL-CL04-, LAL-CL02- ja LAL-CL03-tutkimukset), olivat iältään pediatria tai nuoria (ikä 1 kuukaudesta 18 vuoteen).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset KANUMA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien lysosomaalisen happaman lipaasin puutoksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen tautirekisteri

Lääketieteen tai terveydenhuollon ammattilaisia kehoitetaan rekisteröimään kaikki potilaat, joilla on diagnosoitu lysosomaalisen happamen lipaasin puutos, kyseiseen tautirekisteriin.

5.2 Farmakokinetiikka

Lapset ja aikuiset

Sebelipaasialfan farmakokinetiikka aikuisilla ja lapsilla määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä LAL-CL02-tutkimuksessa. Analyysissä oli mukana 65 lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavaa potilasta, jotka saivat KANUMA-valmistetta laskimonsisäisinä infuusioina 1 mg/kg kerran joka toinen viikko. Kaksikymmentäneljä potilasta oli iältään 4–11-vuotiaita, 23 potilasta 12–17-vuotiaita ja 18 potilasta oli iältään \geq 18-vuotiaita (taulukko 4). Aikuispotilaiden tiedoista tehdyn tilamalleista riippumattoman analyysin perusteella (LAL-CL01/LAL-CL-04-tutkimus) sebelipaasialfan farmakokinetiikka näyttää olevan ei-lineaarinen ja altistuksen on havaittu suurenevan annosta enemmän annoksen ollessa 1–3 mg/kg. Akkumulaatiota ei havaittu annoksilla 1 mg/kg (kerran viikossa tai kerran joka toinen viikko) tai 3 mg/kg kerran viikossa.

Taulukko 4: Keskimääräiset populaatiofarmakokineettiset parametrit

Farmakokineettinen parametri	LAL-CL02-tutkimus – lapset ja aikuiset 1 mg/kg kerran joka toinen viikko					
	4–11-vuotiaat n=24		12–17-vuotiaat n=23		\geq 18-vuotiaat n=18	
	Viikko 0	Viikko 22*	Viikko 0	Viikko 22*	Viikko 0	Viikko 22*
AUC _{ss} (ng·h/ml)	1 133,8	941,6	1 436,4	1 453,6	1 989,3	1 861,0
C _{max} (ng/ml)	571,7	489,6	736,4	783,6	1 076,9	957,0
T _{max} (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 _c (l)	3,3	3,6	5,0	5,4	5,5	5,3
T _{1/2} (h)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

* Lumevalmistetta saaneiden potilaiden viikko 22 palautui viikoksi 0 eli ensimmäiseksi viikoksi, kun he saivat vaikuttavaa ainetta sisältävää hoitoa

AUC_{ss} = pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa

C_{max} = maksimipitoisuus

T_{max} = aika maksimipitoisuuteen

CL = puhdistuma

V_c = sentraalinen jakautumistilavuus

T_{1/2} = puoliintumisaika

Vauvat (< 6 kuukauden ikäiset)

LAL-CL03-tutkimuksessa sebelipaasialfan eliminaation mediaani puoliintumisaika (T_{1/2}) oli 0,1 h (vaihteluväli: 0,1–0,2) annoksen ollessa 3 mg/kg kerran viikossa (n=4). Sebelipaasialfa-altistuksen ero 0,35 mg/kg tai 3 mg/kg kerran viikossa saaneiden ryhmien välillä oli annoksen suhteen suurempi; 8,6 kertaa suurempi annos suurensi altistuksen AUC-arvon 9,6-kertaiseksi ja C_{max}-arvon 10,0-kertaiseksi.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Näiden tietojen perusteella sebelipaasialfan farmakokinetiikka näyttää olevan ei-lineaarinen ja altistuksen on havaittu suurenevan annosta enemmän annoksen ollessa 1–3 mg/kg.

Erityisryhmät

Sebelipaasialfan populaatiofarmakokineettisen mallin kovariaattianalyysissä iällä, painolla tai sukupuolella ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta sebelipaasialfan puhdistumaan tai sentraaliseen jakautumistilavuuteen. Sebelipaasialfaa ei ole tutkittu 2–4-vuotiailla potilailla eikä 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla.

Sebelipaasialfan farmakokinetiikasta muilla kuin valkoihoisilla on vain vähän tietoa.

Sebelipaasialfa on proteiini, ja sen odotetaan hajoavan aineenvaihdunnassa peptidihydrolyysin kautta. Siksi maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan vaikutusta sebelipaasialfan farmakokinetiikkaan. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoa.

Sebelipaasialfan eliminoitumista munuaisten kautta pidetään vähäisenä puhdistumatienä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoa.

Lääkevasta-aineiden vaikutuksesta sebelipaasialfan farmakokinetiikkaan on vain vähän tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta rotilla ja apinoilla sekä hedelmällisyyttä, alkion/sikiön kehitystä ja peri- ja postnataalikehitystä rotilla ja kaniineilla koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Nuorilla jaavanmakakeilla tehdyissä kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu toksisuutta annosten ollessa enintään 3 kertaa suurempia kuin vauvoille suositeltu annos ja 10 kertaa suurempia kuin aikuisille/lapsille suositeltu annos. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion/sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa ei todettu haitallisia löydöksiä, kun annokset olivat enintään vähintään 10 kertaa aikuisille/lapsille suositeltua annosta suuremmat, eikä myöskään rotilla tehdyissä hedelmällisyyttä ja peri- ja postnataalikehitystä koskevissa tutkimuksissa, kun annokset olivat enintään 10 kertaa aikuisille/lapsille suositeltua annosta suuremmat.

Sebelipaasialfalla ei ole tehty mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trinatriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Ihmisen seerumin albumiini
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot: 2 vuotta.

Laimennuksen jälkeen: Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa tai enintään 12 tuntia alle 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa tai enintään 12 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkasta lasia oleva injektiopullo (tyyppi D), jossa on silikonoitu butyylikumitulppa sekä alumiinisinetti ja irti napsautettava muovikorkki ja joka sisältää 10 ml konsentraattia.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kukin KANUMA-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. KANUMA on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuoksella aseptista tekniikkaa käyttäen. Laimennettu liuos annetaan potilaalle vähän proteiineja sitovalla infuusiosarjalla, jossa on letkunsisäinen vähän proteiineja sitova 0,2 µm:n suodatin (pinta-ala yli 4,5 cm² suodattimen tukkeutumisen välttämiseksi).

Sebelipaasialfainfuusion valmistelu

KANUMA on valmisteltava ja käytettävä seuraavien ohjeiden mukaan. Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

- Infuusiota varten laimennettavien injektiopullojen määrä määritetään potilaan painon ja lääkärin määräämän annoksen perusteella.
- KANUMA-injektiopullojen on hyvä olla lämpötilaltaan 15–25 °C ennen niiden saattamista käyttökuntoon, jotta minimoidaan sebelipaasialfaproteiinihiukkasten muodostuminen liuokseen. Injektiopulloja ei saa jättää jääkaapin ulkopuolelle yli 24 tunniksi ennen laimentamista infuusiota varten. Injektiopulloja ei saa pakastaa, lämmittää eikä laittaa mikroaaltouuniin. Herkkiä valolle.
- Injektiopulloja ei saa ravistaa. Ennen laimentamista injektiopullossa oleva liuos on tarkastettava silmämääräisesti; liuoksen tulisi olla kirkasta tai hieman himmeää, väritöntä tai hieman värillistä (kellertävää). Koska kyseessä on proteiinivalmiste, injektiopullossa olevassa liuoksessa voi näkyä hieman saostumista (esim. ohuita läpikuultavia kuituja), mikä ei estä käyttöä.
- Älä käytä, jos liuos on sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita.
- Enintään 10 ml liuosta vedetään hitaasti kustakin injektiopullostani ja laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuoksella. Ks. taulukosta 5 suositellut infuusion kokonaistilavuudet painon mukaan. Liuos sekoitetaan varovasti, eikä sitä saa ravistaa.

Taulukko 5: Suositellut infuusion tilavuudet (1 mg/kg annos)

Paino (kg)	Infuusion kokonaistilavuus (ml)
1–10	10
11–24	25
25–49	50
50–99	100
100–120	250

* Infuusion tilavuus perustuu lääkärin määräämään annokseen, ja se valmistetaan niin, että sebelipaasialfan lopullinen pitoisuus on 0,1-1,5 mg/ml.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1033/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28. elokuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. <BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA > ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Iso-Britannia

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Kanuma-valmisteen myynnin aloittamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusmateriaalin tavoitteena on rohkaista terveydenhuollon ammattilaisia rekisteröimään potilaat lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavien potilaiden kliinisten hoitotulosten prospektiiviseen tautirekisteriin. Lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen tautirekisterin avulla voidaan seurata Kanuma-valmisteen tehoa ja turvallisuutta, erityisesti yliherkkyysoireiden, anafylaksia mukaan lukien, ja lääkevasteeseen vaikuttavien lääkevasta-aineiden kehittymisen kannalta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Kanuma-valmiste on markkinoilla, koulutusmateriaali on saatavilla kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan käyttävän Kanuma-valmistetta. Koulutusmateriaalissa on oltava:

- valmisteyhteenveto
- terveydenhuollon ammattilaisten opas.

Terveydenhuollon ammattilaisten oppaassa on oltava seuraavat keskeiset seikat:

- varoitukset ja varotoimet yliherkkyysoireistä, anafylaksia ja lääkevasta-aineiden kehittyminen mukaan lukien, erityisesti on mainittava niiden oireet, alkamisaika ja vakavuus
- tiedot siitä, miten vakavan yliherkkyysoireen, anafylaksia mukaan lukien, saaneita potilaita hoidetaan
- tiedot siitä, miten Kanuma-hoidon aloittamisen jälkeen kehittyviä mahdollisia lääkevasta-aineita seurataan, erityisesti Kanuma-valmistetta saaneilla potilailla, joilla ilmenee kliinisesti merkittäviä yliherkkyysoireita tai mahdollisesti kliinisen vasteen häviämistä
- tiedot terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että myyntiluvan haltijalla on velvollisuus toimittaa testit lääkevasta-ainepositiivisten potilaiden seurantaan, testin pyyntökeinot mukaan lukien
- tiedot meneillään olevasta lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen tautirekisteristä, mukaan lukien tiedot siitä, kuinka tärkeää on rekisteröidä potilaat kyseiseen rekisteriin, myös ne potilaat, jotka eivät saa Kanuma-hoitoa, ja tiedot osallistumiskeinoista.

Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen tautirekisteri: Ei-interventionaalinen, monikeskuksinen, prospektiivinen lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavien potilaiden kliinisten hoitotulosten tautirekisteri, jonka avulla voidaan paremmin ymmärtää itse sairautta, sen etenemistä ja siihen liittyviä komplikaatioita ja arvioida Kanuma-valmisteen pitkäaikaista tehoa (maksan toiminnan normalisoituminen) ja turvallisuutta (erityisesti	Väliraportit odotettavissa vuosittain määräaikaisten turvallisuuskatsauksien (PSUR) mukana Lopullinen

Kuvaus	Määräaika
yliherkkyyssreaktiot, anafylaksia mukaan lukien, ja lääkevasteeseen vaikuttavien lääkevasta-aineiden kehittyminen) sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.	tutkimusraportti odotettavissa tammikuussa 2027
LAL-CL08-tutkimus: nopeasti etenevää lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastaville vauvoille tehtävä avoin vaiheen 2 tutkimus, jossa tutkitaan pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta. Tehon arvioinnin tavoitteina on arvioida maksan toimintaa 3 ikävuoteen asti ja eloonjäämistä 12 kuukauden kohdalla. Turvallisuuden arvioinnin tavoitteiden tulee keskittyä yliherkkyyssreaktioihin, erityisesti lääkevasteeseen vaikuttavien lääkevasta-aineiden kehittymiseen.	Lopullinen tutkimusraportti odotettavissa tammikuussa 2018

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KANUMA 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
sebelipasum alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg sebelipaasialfaa 10 ml:ssa liuosta (2 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Trinatriumsitraattidihydraatti (ks. lisätietoja pakkausselosteesta)

Sitruunahappomonohydraatti

Ihmisen seerumin albumiini

Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi 10 ml:n injektiopullo

20 mg/10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon laimennuksen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1033/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

10 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KANUMA 2 mg/ml steriili konsentraatti
sebelipasum alfa
Laskimoon laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg/10 ml

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

KANUMA 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten sebelipaasialfa (sebelipasum alfa)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi tai lapsesi saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä KANUMA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat KANUMA-valmistetta
3. Miten KANUMA annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. KANUMA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä KANUMA on ja mihin sitä käytetään

KANUMA-valmisteen vaikuttavana aineena on sebelipaasialfa, joka on luonnollisesti esiintyvän entsyymien, lysosomaalisen happamen lipaasin, kaltainen. Entsyymien avulla elimistö hajottaa rasvoja. Sebelipaasialfaa käytetään kaiken ikäisten lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavien potilaiden hoitoon.

Lysosomaalisen happamen lipaasin puutos on geneettinen sairaus, joka johtaa maksavaurioon, korkeaan veren kolesterolipitoisuuteen ja muihin tiettyntyyppisten rasvojen (kolesteryyliesterit ja triglyseridit) kertymisestä johtuviin komplikaatioihin.

Miten KANUMA vaikuttaa

Tämä lääke on entsyymikorvaushoito, mikä tarkoittaa sitä, että lääke korvaa puuttuvan tai puutteellisen entsyymien eli lysosomaalisen happamen lipaasin potilailla, jotka sairastavat lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta. Se vähentää rasvojen kertymistä, joka aiheuttaa komplikaatioita, kuten kasvun hidastumista, maksavaurioita ja sydänkomplikaatioita. Se myös parantaa veren rasva-arvoja, kuten suurentunutta LDL-kolesterolipitoisuutta (paha kolesteroli) ja triglyseridipitoisuutta (rasvat).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat KANUMA-valmistetta

Sinulle ei saa antaa KANUMA-valmistetta

- jos sinä tai lapsesi on saanut hengenvaarallisen allergisen reaktion sebelipaasialfasta (sellaisen, jota ei voida hoitaa, kun sinä tai lapsesi saa lääkettä uudelleen), munasta tai tämän lääkkeen jostakin muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

- Jos sinä tai lapsesi saa KANUMA-hoitoa, sinulla tai lapsellasi voi esiintyä haittavaikutus lääkkeen annon aikana tai muutama tunti lääkkeen infuusion jälkeen (ks. kohta 4). Tätä

kutsutaan infuusioon liittyväksi reaktioksi, ja se voi olla joskus vakava ja käsittää allergisen reaktion. **Jos sinulla tai lapsellasi ilmenee vakava infuusioon liittyvä reaktio, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.** Jos sinulla tai lapsellasi on infuusioon liittyvä reaktio, sinulle tai lapsellesi voidaan antaa muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi tai tulevien reaktioiden ehkäisemiseksi. Nämä lääkkeet voivat olla antihistamiineja, kuumelääkkeitä ja/tai kortikosteroideja (eräs tulehduslääketyyppi).

Jos infuusioon liittyvä reaktio on vakava, lääkäri voi lopettaa KANUMA-infuusion ja alkaa antaa sinulle tai lapsellesi asianmukaista hoitoa.

- Tämä lääke sisältää munan proteiineja. Jos sinulla tai lapsellasi on muna-allergia tai aiemmin esiintynyt muna-allergiaa, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. kohta **Sinulle ei saa antaa KANUMA-valmistetta**).

Muut lääkevalmisteet ja KANUMA

Kerro lääkärille, jos sinä tai lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Sinulle ei saa antaa KANUMA-valmistetta, jos olet raskaana, ellei se ole selvästi tarpeen. Ei tiedetä, erittyykö sebelipaasialfa rintamaitoon. Siksi on suositeltavaa, että lopetat imetyksen tai KANUMA-hoidon imetyksen ajaksi.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

KANUMA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

KANUMA sisältää natriumia

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 33 mg natriumia. Kerro lääkärille, jos sinä tai lapsesi noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten KANUMA annetaan

Sinun tai lapsesi saama annos lasketaan kehon painon mukaan. Suositeltu annos on 1 mg kehon painokiloa kohti kerran joka toinen viikko tiputuksena laskimoon. Potilailla, joilla on sairauden oireita vauvoina, suositeltu aloitusannos on 1 mg/kg kerran viikossa. Jokainen infuusio kestää noin 1–2 tuntia. Lääkäri tai sairaanhoitaja voi tarkkailla sinua tai lastasi vielä yhden tunnin infuusion jälkeen. Annoksen muuttamista voidaan harkita sen mukaan, miten hyvin sinä tai lapsesi reagoi hoitoon. KANUMA on aloitettava mahdollisimman nuorella iällä, ja se on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa KANUMA-valmisteen infuusiona laskimoon. Lääke on laimennettava ennen sen antamista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia on ilmennyt lääkkeen annon aikana tai pian sen jälkeen (infuusioon liittyviä reaktioita). Vakavimmat haittavaikutukset voivat käsittää allergisen reaktion (hyvin yleinen [voi esiintyä yli yhdellä potilaalla kymmenestä] alle 6 kuukauden ikäisillä vauvoilla; yleinen [voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä] lapsilla ja aikuisilla), jonka oireita ovat mm.

hengitysvaikeudet, nielun turpoaminen, nopea hengitys, nopea sydämensyke, epämiellyttävä tunne rinnassa, lievä silmäluomien turvotus, silmien punoitus, vuotava nenä, punoitus ja nokkosihottuma.

Jos sinulla tai lapsellasi ilmenee tällaisia oireita, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon. Jos

sinulla tai lapsellasi on infuusioon liittyvä reaktio, sinulle tai lapsellesi voidaan antaa muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi tai tulevien reaktioiden ehkäisemiseksi. Jos infuusioon liittyvä reaktio on vakava, lääkäri voi lopettaa KANUMA-laskimoinfuusion ja alkaa antaa asianmukaista hoitoa.

Hyvin yleisiä vauvoilla (1–6 kuukauden ikäisillä) raportoituja haittavaikutuksia:

silmäluomien turvotus	kiihtyneisyys	korkea verenpaine
heikentynyt lihasjänteisyys	hengitysvaikeudet	hengityksen vinkuminen
kalpeus	nenän tukkoisuus tai turvotus	aivastelu
yskä	närästys (refluksitaudit)	yökkääminen
ripuli	nokkosihottuma	ihottuma
oksentelu	kutina	koholla oleva ihottuma
ihon punoitus ja turvotus	kuume	turvotus
vilunväreet	nopea hengitys	hapan vähäisyys veressä
nopea sydämensyke	ärtyneisyys	

Yleisiä lapsilla ja nuorilla (4–18-vuotiailla) sekä aikuisilla raportoituja haittavaikutuksia:

vakava allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)	virtsatieinfektio	silmäluomien turvotus
tilapäisesti suurentunut veren kolesteroli- tai triglyseridipitoisuus (rasvat)	nopea sydämensyke	ahdistuneisuus
unettomuus	huimaus	alhainen verenpaine
kasvojen punoitus	hengenahdistus	nielun turpoaminen
ripuli	vatsakipu	vatsan turvotus
pahoinvointi	nokkosihottuma	ihottuma
kutina	ihon punoitus ja turvotus	lisääntynyt kuukautisvuoto
vilunväreet	epämiellyttävä tunne rinnassa	turvotus
väsytys	infuusiokohdan kovettuminen	kuume

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat samankaltaisia lapsilla ja aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia sinulla tai lapsellasi, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. KANUMA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Älä ravista. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettu liuos suositellaan käytettäväksi heti. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, laimennettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa tai enintään 12 tuntia alle 25 °C:ssa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä KANUMA sisältää

- Vaikuttava aine on sebelipaasialfa. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 2 mg sebelipaasialfaa. Yksi injektiopullo sisältää 20 mg sebelipaasialfaa 10 ml:ssa liuosta (2 mg/ml).
- Muut aineet ovat trinatiumpsitraattidihydraatti (ks. kohta 2, KANUMA sisältää natriumia), sitruunahappomonohydraattia, ihmisen seerumin albumiinia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

KANUMA toimitetaan infuusiokonsentraattina liuosta varten. Se on kirkas tai hieman himmeä ja väritön tai hieman värillinen liuos.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo, joka sisältää 10 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Iso-Britannia

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa käyttää yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Kukin KANUMA-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. KANUMA on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella aseptista tekniikkaa käyttäen. Laimennettu liuos annetaan potilaalle vähän proteiineja sitovalla infusiosarjalla, jossa on letkunsisäinen vähän proteiineja sitova 0,2 µm:n suodatin (pinta-ala yli 4,5 cm² suodattimen tukkeutumisen välttämiseksi).

Sebelipaasialfainfuusion valmistelu

KANUMA on valmistettava ja käytettävä seuraavien ohjeiden mukaan. Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

- a. Infuusiota varten laimennettavien injektioipullojen määrä määritetään potilaan painon ja lääkärin määräämän annoksen perusteella.
- b. KANUMA-injektioipullojen on hyvä olla lämpötilaltaan 15–25 °C ennen niiden saattamista käyttökuntoon, jotta minimoidaan sebelipaasialfaproteiinihiukkasten muodostuminen liuokseen. Injektioipulloja ei saa jättää jääkaapin ulkopuolelle yli 24 tunniksi ennen laimentamista infuusiota varten. Injektioipulloja ei saa pakastaa, lämmittää eikä laittaa mikroaaltouuniin. Herkkiä valolle.
- c. Injektioipulloja ei saa ravistaa. Ennen laimentamista injektioipullossa oleva liuos on tarkastettava silmämääräisesti; liuoksen tulisi olla kirkasta tai hieman himmeää, väritöntä tai hieman värillistä (kellertävää). Koska kyseessä on proteiinivalmiste, injektioipullossa olevassa liuoksessa voi näkyä hieman saostumista (esim. ohuita läpikuultavia kuituja), mikä ei estä käyttöä.
- d. Älä käytä, jos liuos on sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita.
- e. Enintään 10 ml liuosta vedetään hitaasti kustakin injektioipullostani ja laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella. Ks. taulukosta 1 suositellut infuusion kokonaistilavuudet painon mukaan. Liuos sekoitetaan varovasti, eikä sitä saa ravistaa.

Taulukko 1: Suositellut infuusion tilavuudet (1 mg/kg annos)

Paino (kg)	Infuusion kokonaistilavuus (ml)
1–10	10
11–24	25
25–49	50
50–99	100
100–120	250

* Infuusion tilavuus perustuu lääkärin määräämään annokseen, ja se valmistetaan niin, että sebelipaasialfan lopullinen pitoisuus on 0,1-1,5 mg/ml.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.