

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

KANUMA 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 2 mg sebelipas alfa (sebelipasum alfa)*. Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller 20 mg sebelipas alfa.

*Sebelipas alfa framställs i äggvita från transgen *Gallus* (höns) genom rekombinant DNA (rDNA)-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 33 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till svagt opalescent, färglös till svagt färgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

KANUMA är indicerat för långsiktig enzymsättningsbehandling (ERT) för patienter i alla åldrar med brist på LAL (lysosomalt surt lipas).

4.2 Dosering och administreringssätt

KANUMA-behandling bör övervakas av en läkare med erfarenhet av att hantera patienter med LAL-brist, andra metabola sjukdomar, eller kroniska leversjukdomar. KANUMA bör administreras av utbildad sjukvårdspersonal som kan hantera medicinska akutfall.

Dosering

Det är viktigt att inleda behandling så tidigt som möjligt efter diagnos på LAL-brist.

Anvisningar om preventiva åtgärder och övervakning av överkänslighetsreaktioner finns i avsnitt 4.4. När en överkänslighetsreaktion har uppkommit bör adekvat förbehandling övervägas i enlighet med vårdstandarden (se avsnitt 4.4).

Spädbarn (< 6 månader gamla)

Rekommenderad startdos för spädbarn (< 6 månader gamla) med snabbt progredierande LAL-brist är 1 mg/kg administrerat som en intravenös infusion en gång per vecka. Dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka bör övervägas baserat på kliniskt svar.

Barn och vuxna

Rekommenderad dos för barn och vuxna som inte har snabbt progredierande LAL-brist före 6 månaders ålder är 1 mg/kg administrerat som en intravenös infusion en gång varannan vecka.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Ingen doseringsjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion baserat på aktuell kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för sebelipas alfa. Se avsnitt 5.2.

Pediatrisk population

Administrering av KANUMA till spädbarn med bekräftad multiorgansvikt görs enligt den behandlande läkarens bedömning.

Överviktiga patienter

Säkerhet och effekt för KANUMA för överviktiga patienter har inte utvärderats och därför kan inga alternativa dosregimer rekommenderas för dessa patienter just nu.

Äldre population (≥ 65 år)

Säkerhet och effekt för KANUMA för patienter över 65 år har inte utvärderats och inga alternativa dosregimer rekommenderas för dessa patienter. Se avsnitt 5.1.

Administreringssätt

KANUMA är endast avsett för intravenös användning.

Den totala infusionsvolymen bör administreras under cirka 2 timmar. En 1-timmesinfusion kan övervägas efter det att patientens tolerabilitet har fastställts. Infusionsperioden kan förlängas i händelse av dosupptrappning.

KANUMA bör administreras via ett filter på 0,2 µm (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livshotande överkänslighet (anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen när försök till återinsättning (rechallenge) inte har någon framgång, eller mot ägg eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats för patienter som behandlats med sebelipas alfa; se avsnitt 4.8. Därför måste adekvat medicinskt stöd finnas tillhands när sebelipas alfa administreras. Om allvarliga reaktioner uppkommer ska infusionen med sebelipas alfa stoppas omedelbart och adekvat medicinsk behandling ska sättas in. Riskerna och nyttan med återadministrering av sebelipas alfa efter en allvarlig reaktion bör beaktas.

Efter den första infusionen av sebelipas alfa, inklusive den första infusionen efter en dosökning, ska patienter observeras i 1 timme så att man kan upptäcka eventuella tecken eller symtom på anafylaxi eller en allvarlig överkänslighetsreaktion.

Hanteringen av överkänslighetsreaktioner kan inkludera att tillfälligt avbryta infusionen, sänka infusionshastigheten, och/eller behandla med antihistaminer, antipyretika, och/eller kortikosteroider. För patienter som har fått allergiska reaktioner under infusion, bör försiktighet utövas vid återadministrering. Om infusionen avbryts kan den återupptas med en långsammare hastighet som ökas i enlighet med patientens tolerans. Förbehandling med antipyretika och/eller antihistaminer kan förhindra påföljande reaktioner i de fall där symtomatisk behandling krävdes.

I fall av allvarliga infusionsreaktioner och i fall med utebliven eller bristande effekt, bör patienter testas för förekomst av antikroppar.

Detta läkemedel kan innehålla spår av äggproteiner. Patienter med äggallergi exkluderas från kliniska studier (se avsnitt 4.3).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 33 mg natrium per injektionsflaska och administreras i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6). Detta bör beaktas av patienter som står på en natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Eftersom sebelipas alfa är ett rekombinant humant protein, är det en osannolik kandidat för cytokrom P450-medierade eller andra läkemedelsinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av sebelipas alfa för gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av sebelipas alfa under graviditet.

Amning

Det finns inga data från studier av ammande kvinnor. Det är okänt om sebelipas alfa utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med sebelipas alfa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av sebelipas alfa på fertilitet. Djurstudier visar ingen evidens för nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

KANUMA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som uppkom hos 3 % av patienterna i kliniska studier var tecken och symtom som överensstämde med anafylaxi. Tecken och symtom inkluderade obehag i bröstet, blodsprängda ögon, dyspné, generaliserade och kliande hudutslag, hyperemi, lindrigt ögonlocksödem, rinorré, svår respiratorisk distress, takykardi, takypné och urtikaria.

Biverkningslista i tabellform

Data i tabell 1 beskriver biverkningar som har rapporterats hos spädbarn som fått KANUMA i kliniska studier vid doser på upp till 3 mg/kg per vecka. Data i tabell 2 beskriver biverkningar som har rapporterats hos barn och vuxna som fått sebelipas alfa i kliniska studier vid en dos på upp till 1 mg/kg varannan vecka.

Biverkningar anges enligt organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar presenteras inom varje frekvensgruppering enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats hos spädbarn^c som fått KANUMA

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Frekvens ^a	Av MedDRA rekommenderad term
Immunsystemet	Mycket vanliga	Ögonlocksödem
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Agitation ^b , irritabilitet ^b
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Hypotoni
Hjärtat	Mycket vanliga	Takykardi ^b
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni, blekhet ^b
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Respiratorisk distress, väsande andning, hosta, rinit, nästäppa, nysningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, gastroesofageal refluxsjukdom, ulkningar, kräkningar ^b
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Urtikaria ^b , hudutslag ^b , eksem ^b , klåda, makulopapulära hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Frossa, hypertermi, pyrexia ^b , ödem
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjd kroppstemperatur, minskad syremättnad, förhöjt blodtryck, förhöjd hjärtfrekvens, förhöjd andningsfrekvens

^a Mycket vanliga = Rapporterad hos ≥ 1 patient som fått KANUMA

^b Rapporterad hos ≥ 2 patienter som fått KANUMA

^c Ålder vid första dosen: 1 till 6 månader

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats hos barn och vuxna^d som fått KANUMA

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Frekvens ^a	Av MedDRA rekommenderad term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion
Immunsystemet	Vanliga	Anafylaktisk reaktion, ögonlocksödem
Metabolism och nutrition	Vanliga	Övergående hyperkolesterolemi, övergående hypertriglyceridemi
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest ^c , insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Vanliga	Takykardi
Blodkärl	Vanliga	Hyperemi ^e , hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Larynxödem ^e , dyspné ^{b,c,e}
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré ^{b,e} , buksmärta ^{b,e} , uppsvälld buk, illamående ^{b,e}
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Urtikaria, hudutslag ^{c,e} (inklusive papulära hudutslag och kliande hudutslag), klåda ^c , eksem ^e
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Menorragi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Frossa, obehag i bröstet ^{c,e} , ödem, trötthet, förhårdnad vid infusionsstället, pyrexia
Undersökningar	Vanliga	Förhöjd kroppstemperatur ^{b,c}
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion ^c

- ^a Vanliga = Rapporterad hos ≥ 1 patient som fått KANUMA
- ^b Rapporterad med samma frekvens hos patienter som fått KANUMA eller placebo eller mer frekvent hos patienter som fått placebo under den dubbelblinda perioden i LAL-CL02
- ^c Rapporterad som en del av en biverkning hos en enstaka patient som fått KANUMA i LAL-CL02
- ^d Ålder vid första dosen: 4 till 58 år
- ^e Rapporterad hos ≥ 2 patienter som fått KANUMA

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

Tre patienter av 106 (3 %) patienter som behandlades med KANUMA, inklusive 1 av 14 (7 %) spädbarn och 2 av 92 (2 %) barn och vuxna, i kliniska studier fick tecken och symtom som överensstämde med anafylaxi. Anafylaxi uppkom under infusionen så sent som 1 år efter den första behandlingen.

I kliniska studier fick 21 av 106 (20 %) KANUMA-behandlade patienter, inklusive 9 av 14 (64 %) spädbarn och 12 av 92 (13 %) barn och vuxna, tecken och symtom som antingen överensstämde med eller kunde ha samband med en överkänslighetsreaktion. Dessa rapporterade tecken och symtom som uppkom hos två eller fler patienter inkluderade buksmärta, agitation, frossa, diarré, eksem, hypertoni, irritabilitet, larynxödem, illamående, ödem, blekhet, klåda, pyrex/förhöjd kroppstemperatur, hudutslag, takykardi, urtikaria och kräkning. De flesta reaktionerna uppkom under eller inom 4 timmar efter avslutad infusion.

Övergående hyperlipidemi

I överensstämmelse med dess kända verkningsmekanism, har asymtomatiska höjningar av cirkulerande kolesterol och triglycerider observerats efter insättning av behandling. Dessa höjningar har i allmänhet uppkommit inom de första 2 till 4 veckorna och förbättrades inom ytterligare 8 veckors behandling. Se avsnitt 5.1.

Immungenicitet

Patienter har utvecklat anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot sebelipas alfa. Baserat på de begränsade data som är tillgängliga för närvarande förefaller utvecklingen av ADA uppkomma mer frekvent hos spädbarn.

I LAL-CL03, utvecklade 4 av 7 bedömningsbara spädbarn (57 %) ADA under behandling med KANUMA. Vid tiden för initial ADA-positivitet, fick 3 patienter en dos på 1 mg/kg en gång per vecka och 1 patient fick en dos på 3 mg/kg en gång per vecka. De flesta patienter som utvecklade ADA gjorde det inom de första 2 månaderna av exponering. ADA-titrar sjönk till ej detekterbara nivåer under fortsatt behandling hos 3 av de 4 patienterna. Två patienter fastställdes som positiva för antikroppar som hämmar *in vitro*-enzymaktivitet och cellulärt upptag av enzymet. I en separat studie på spädbarn utvecklade en av fem bedömningsbara patienter antikroppar som hämmar *in vitro*-enzymaktivitet och cellulärt upptag av enzymet.

I LAL-CL02 utvecklades ADA hos 5 av 35 bedömningsbara barn och vuxna (14 %) som fick KANUMA under den 20-veckor långa dubbelblinda perioden av studien. Alla patienter fick 1 mg/kg en gång varannan vecka. De patienter som utvecklade ADA gjorde det inom de första 3 månaderna av exponering. ADA-titrar sjönk till ej detekterbara nivåer under fortsatt behandling hos alla patienterna. Två patienter var positiva endast vid en enstaka tidpunkt. Inga patienter utvecklade antikroppar som hämmade *in vitro*-enzymaktivitet och en patient utvecklade antikroppar som hämmade cellulärt upptag av enzymet *in vitro*.

Sambandet mellan utvecklingen av ADA mot sebelipas alfa och reduceringar av behandlingseffekten eller uppkomsten av biverkningar har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

I kliniska studier undersöktes doser av sebelipas alfa upp till 5 mg/kg en gång per vecka och inga specifika tecken eller symtom identifierades efter de högre doserna. För hantering av biverkningar, se avsnitt 4.4 och 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer;
ATC-kod: ännu ej tilldelad

Brist på LAL (lysosomalt surt lipas)

LAL-brist är en sällsynt sjukdom som associeras med signifikant morbiditet och mortalitet, vilken påverkar individer från spädbarnsålder till och med mogen ålder. LAL-brist hos spädbarn är ett medicinskt akutfall med snabb sjukdomsprogress under en period på några veckor som vanligtvis är dödlig inom de första 6 månaderna i livet. LAL-brist är en autosomal recessiv lysosomal inlagringssjukdom som kännetecknas av en genetisk defekt som leder till en markant sänkning eller förlust av aktiviteten hos enzymet lysosomalt surt lipas (LAL).

Brist på LAL-enzymaktivitet leder till lysosomal ansamling av kolesterylestrar och triglycerider. I levern leder denna ansamling till hepatomegali, förhöjt innehåll av fett i levern, transaminashöjning som visar på kronisk leverskada, och progress till fibros, cirros, och komplikationer för leversjukdom i slutstadiet. I mjälten leder LAL-brist till splenomegali, anemi och trombocytopeni. Lipidansamling i tarmväggen leder till malabsorption och utebliven tillväxt. Dyslipidemi är vanligt vid höjningar av LDL och triglycerider och lågt HDL, associerat med förhöjt innehåll av fett i levern och transaminashöjningar. Förutom leversjukdom har patienter med LAL-brist en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och accelererad ateroskleros.

Verkningsmekanism

Sebelipas alfa är ett rekombinant humant lysosomalt surt lipas (rhLAL).

Sebelipas alfa binds till receptorer på cellytan via glykaner som uttrycks på proteinet och därefter internaliseras i lysosomer. Sebelipas alfa katalyserar den lysosomala hydrolysen av kolesterylestrar och triglycerider till fritt kolesterol, glycerol och fria fettsyror. Ersättning av LAL-enzymaktiviteten leder till reduktioner av fettinnehållet i levern och transaminaser, och möjliggör metabolism av kolesterylestrar och triglycerider i lysosomen, vilket leder till reduktioner av low-density lipoprotein (LDL)-kolesterol och non-high-density lipoprotein (HDL)-kolesterol, triglycerider, och ökning av HDL-kolesterol. Tillväxtökning sker som en följd av substratreduktion i tarmen.

Kliniska studier

Spädbarn med LAL-brist

LAL-CL03 var en multicenter, öppen singelarmsstudie av KANUMA på 9 patienter med LAL-brist med utebliven tillväxt eller andra tecken på snabbt progredierande sjukdom före 6 månaders ålder. Patienter hade även en snabbt progredierande leversjukdom och allvarlig hepatosplenomegali. Åldersintervallet vid inskrivning i studien var 1-6 månader. Patienter fick sebelipas alfa vid 0,35 mg/kg en gång per vecka under de första 2 veckorna och sedan 1 mg/kg en gång per vecka. Baserat på kliniskt svar gjordes dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka så tidigt som 1 månad och upp till 20 månader efter att behandlingen inletts vid 1 mg/kg. Ytterligare dosupptrappning till 5 mg/kg en gång per vecka var tillåtet.

Effekt bedömdes genom jämförelse av överlevnadserfarenheten för KANUMA-behandlade patienter som överlevt längre än till 12 månaders ålder i LAL-CL03 och en historisk kohort av obehandlade spädbarn som haft LAL-brist med likartade kliniska kännetecken. I LAL-CL03, överlevde 6 av

9 KANUMA-behandlade spädbarn längre än 12 månader (67 % 12-månaders överlevnad, 95% KI: 30 % till 93 %). Med fortsatt behandling efter 12 månaders ålder avled ytterligare 1 patient vid 15 månaders ålder. I den historiska kohorten överlevde 0 av 21 patienter längre än till 8 månaders ålder (0 % 12-månaders överlevnad, 95 % KI: 0 % till 16 %).

KANUMA vid doser på upp till 1 mg/kg en gång per vecka ledde till förbättrade nivåer av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) och viktökning inom de inledande flera veckornas behandling. Från baslinjen till vecka 48 var medelreduktionerna för ALAT och ASAT -34,0 E/l respektive -44,5 E/l. Dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka associerades med ytterligare förbättringar av viktökning, lymfadenopati och serumalbumin. Från baslinjen till vecka 48 förbättrades den genomsnittliga vikt-för-ålder-percentilen från 12,74 % till 29,83 % och de genomsnittliga nivåerna av serumalbumin ökade från 26,7 g/l till 38,7 g/l.

Ett spädbarn behandlades med 5 mg/kg en gång per vecka i LAL-CL03; inga nya biverkningar rapporterades vid denna dos. Eftersom det saknas fler kliniska data rekommenderas inte denna dos.

Barn och vuxna med LAL-brist

LAL-CL02 var en multicenter-, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 66 barn och vuxna med LAL-brist. Patienter randomiserades till att få KANUMA vid en dos på 1 mg/kg (n=36) eller placebo (n=30) en gång varannan vecka i 20 veckor under den dubbelblinda perioden. Åldersintervallet vid randomisering var 4–58 år (71 % var < 18 år). För att få delta i studien måste patienterna ha ALAT-nivåer på $\geq 1,5$ x övre normalgränsen (ULN). De flesta patienterna (58 %) hade LDL-kolesterol > 190 mg/dl vid inträdet i studien, och 24 % av patienterna med LDL-kolesterol > 190 mg/dl stod på lipidsänkande läkemedel. Av de 32 patienter som gjort en leverbiopsi vid inträdet i studien, hade 100 % fibros och 31 % hade cirros. Åldersintervallet för patienter med biopsievidens för cirros var 4–21 år.

Följande effektmått bedömdes: normalisering av ALAT, sänkning av LDL-kolesterol, sänkning av icke-HDL-kolesterol, normalisering av ASAT, sänkning av triglycerider, ökning av HDL-kolesterol, sänkning av fettinnehållet i levern bedömt med MEGE-MRI (multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging), och förbättring av leversteatos uppmätt med morfometri.

En statistiskt signifikant förbättring av flera effektmått observerades i gruppen som behandlats med sebelipas alfa jämfört med placebogruppen vid slutförändring av den 20-veckors dubbelblinda studieperioden, så som visas i tabell 3. Den absoluta reduktionen av genomsnittlig ALAT-nivå var -57,9 E/l (-53 %) i gruppen som behandlats med sebelipas alfa och -6,7 E/l (-6 %) i placebogruppen.

Tabell 3: Primära och sekundära effektmått i LAL-CL02

Effektmått	KANUMA (n=36)	Placebo (n=30)	P-värde ^d
Primärt effektmått			
Normalisering av ALAT ^a	31 %	7 %	0,0271
Sekundära effektmått			
LDL-kolesterol, genomsnittlig förändring i % från baslinjen	-28 %	-6 %	< 0,0001
non-HDL-kolesterol, genomsnittlig förändring i % från baslinjen	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalisering av ASAT ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglycerider, genomsnittlig förändring i % från baslinjen	-25 %	-11 %	0,0375
HDL-kolesterol, genomsnittlig förändring i % från baslinjen	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Leverfettinnehåll ^c , genomsnittlig förändring i % från baslinjen	-32 %	-4 %	< 0,0001

- ^a Andel patienter som uppnått normalisering definierad som 34 eller 43 E/l, beroende på ålder och kön.
- ^b Andel patienter som uppnått normalisering definierad som 34–59 E/l, beroende på ålder och kön. Utvärderat på patienter med avvikande baslinjevärden (n=36 för KANUMA; n=29 för placebo).
- ^c Utvärderat på patienter som genomgått MEGE-MRI-bedömningar (n=32 för KANUMA; n=25 för placebo).
- ^d P-värden kommer från Fishers exakta test för normaliseringseffektmaßt och Wilcoxons rangsummetest för alla andra effektmaßt.

Parade leverbiopsier vid baslinjen och vid vecka 20 var tillgängliga i en delgrupp patienter (n=26). Av patienter med parade leverbiopsier hade 63 % (10/16) av KANUMA-behandlade patienter förbättringar av leversteatos (minst ≥ 5 % reduktion) uppmätt med morfometri jämfört med 40 % (4/10) av placebo-patienterna. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

Öppen period

Sextiofem av 66 patienter gick in i den öppna perioden (upp till 130 veckor) vid en KANUMA-dos på 1 mg/kg en gång varannan vecka. Hos patienter som hade fått KANUMA under den dubbelblinda perioden, upprätthölls reduktioner av ALAT-nivåer under de första 20 veckornas behandling och ytterligare förbättringar sågs i lipidparametrar inklusive nivåerna av LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Fyra (4) av 65 patienter i den öppna perioden fick en doseskalering till 3 mg/kg en gång varannan vecka baserat på kliniskt svar.

Placebopatienter hade persistent förhöjda nivåer av serumtransaminas och avvikande nivåer av serumlipider under den dubbel-blinda perioden. I enlighet med vad som observerades hos KANUMA-behandlade patienter under den dubbelblinda perioden, gav insättning av behandling med KANUMA under den öppna perioden snabba förbättringar av ALAT-nivåer och lipidparametrar inklusive nivåerna av LDL-kolesterol och HDL-kolesterol.

I en separat öppen studie (LAL-CL01/LAL-CL04) på vuxna patienter med LAL-brist, kvarstod förbättringar av nivåerna av serumtransaminas och lipider genom hela behandlingsperioden på 104 veckor.

Pediatrik population

Femtiosex av 84 patienter (67 %) som fick sebelipas alfa under kliniska studier (LAL-CL01/LAL-CL04, LAL-CL02 och LAL-CL03) var inom åldersintervallet för barn eller ungdomar (1 månad upp till 18 år).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för KANUMA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för LAL-brist (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

LAL-bristregister

Medicinsk eller hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att delta i och rekrytera alla patienter med diagnosen LAL-brist till LAL-bristregistret.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Barn och vuxna

Farmakokinetiken för sebelipas alfa hos barn och vuxna fastställdes med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys av 65 patienter med LAL-brist som fick intravenösa infusioner av KANUMA vid 1 mg/kg en gång varannan vecka i LAL-CL02. Tjugofyra patienter var 4–11 år, 23 var 12–17 år, och 18 var ≥ 18 år (tabell 4). Baserat på en icke-kompartimentell analys av data från vuxna (LAL-CL01/LAL-CL-04), verkade farmakokinetiken för sebelipas alfa vara icke-linjär med en större exponeringsökning än vad som är dosproportionellt observerad mellan doseringarna på 1 och 3 mg/kg. Ingen ackumulering sågs vid 1 mg/kg (en gång per vecka eller en gång varannan vecka) eller 3 mg/kg en gång per vecka.

Tabell 4: Genomsnittliga populationsfarmakokinetiska parametrar

Farmakokinetisk parameter	Studie LAL-CL02 – Barn och vuxna 1 mg/kg en gång varannan vecka					
	4–11 år n=24		12–17 år n=23		≥ 18 år n=18	
	Vecka 0	Vecka 22*	Vecka 0	Vecka 22*	Vecka 0	Vecka 22*
AUC _{ss} (ng·tim/ml)	1133,8	941,6	1436,4	1453,6	1989,3	1861,0
C _{max} (ng/ml)	571,7	489,6	736,4	783,6	1076,9	957,0
T _{max} (tim)	1,2	1,3	1,2	1,1	1,4	1,3
CL (L/tim)	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} (tim)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

* Vecka 22 för placebopatienter återställt till vecka 0, dvs. den första veckan med aktiv behandling

AUC_{ss} = Area under kurvan för plasmakoncentration-tid vid steady-state

C_{max} = Maximal koncentration

T_{max} = Tid till maximal koncentration

CL = Clearance

V_c = Central distributionsvolym

T_{1/2} = Halveringstid

Spädbarn (< 6 månader)

I LAL-CL03 eliminerades sebelipas alfa från den systemiska cirkulationen med en median för T_{1/2} på 0,1 tim (intervall: 0,1–0,2) vid dosen 3 mg/kg en gång per vecka (n=4). Skillnaden i exponeringar för sebelipas alfa mellan grupperna som fick 0,35 mg/kg respektive 3 mg/kg en gång per vecka var mer än dosproportionell, med en 8,6-faldig dosökning som ledde till en 9,6-faldig exponeringsökning för AUC och en 10,0-faldig ökning för C_{max}.

Linjäritet/icke-linjäritet

Baserat på dessa data, verkade farmakokinetiken för sebelipas alfa vara icke-linjär med en större exponeringsökning än vad som är dosproportionellt observerad mellan doserna på 1 och 3 mg/kg.

Särskilda populationer

Under kovariansanalys av populationsfarmakokinetikmodellen för sebelipas alfa, kunde man inte finna att ålder, kroppsvikt och kön hade någon signifikant påverkan på CL och V_c för sebelipas alfa.

Sebelipas alfa har inte undersökts på patienter i åldern 2 till 4 år eller patienter som är 65 år eller äldre.

Det finns begränsat med information om farmakokinetiken för sebelipas alfa i icke-kaukasiska etniska grupper.

Sebelipas alfa är ett protein och väntas bli metaboliskt nedbrutet via peptidhydrolys. Följaktligen väntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken för sebelipas alfa. Det saknas data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Renal eliminering av sebelipas alfa anses som en mindre viktig väg för clearance. Det saknas data för patienter med nedsatt njurfunktion.

Det finns begränsat med information om påverkan av anti-läkemedelsantikroppar på farmakokinetiken för sebelipas alfa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet på råttor och apor, eller fertilitet, embryofetal och peri- och postnatal utveckling på råttor och kaniner, visade inte några särskilda risker för människa. Studier av kronisk toxicitet på unga cynomolgusapor visade ingen toxicitet vid doser upp till 3 gånger den rekommenderade dosen för spädbarn och 10 gånger den rekommenderade dosen för vuxna/barn. Inga skadliga fynd observerades i studier av embryofetal utveckling på råttor och kaniner vid doser upp till minst 10 gånger den rekommenderade dosen för vuxna/barn, och i studier av

fertilitet och peri- och postnatal utveckling på råttor vid doser upp till 10 gånger den rekommenderade dosen för vuxna/barn.

Studier för att utvärdera den mutagena och karcinogena potentialen för sebelipas alfa har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trinatriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Humant serumalbumin
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 2 år.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk bruksstabilitet har påvisats för upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, eller upp till 12 timmar under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart, är användaren ansvarig för förvaringstiderna och villkoren för den bruksfärdiga lösningen före användning, som normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, eller upp till 12 timmar under 25 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart glas (typ I) med en silikoniserad propp av butylgummi och en aluminiumförsegling med ett plastsnäpplock, innehållande 10 ml koncentrat.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En injektionsflaska med KANUMA är endast avsedd för engångsbruk. KANUMA måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning med användning av aseptisk teknik. Den utspädda lösningen ska administreras till patienter med ett lågproteinbindande infusionsset utrustat med ett lågproteinbindande 0,2 µm inline-filter, med en ytareal på mer än 4,5 cm² om tillgängligt för att undvika filterocklusion.

Förberedelse av sebelipas alfa-infusionen

KANUMA ska förberedas och användas enligt följande steg. Aseptisk teknik ska användas.

- a. Antalet injektionsflaskor som ska spädas för infusion ska fastställas baserat på patientens vikt och ordinerad dos.
- b. Det rekommenderas att man låter KANUMA-injektionsflaskorna uppnå en temperatur mellan 15 °C och 25 °C) före beredningen för att minimera potentialen för att det ska bildas sebelipas alfa-proteinpartiklar i lösningen. Injektionsflaskor ska inte vara kvar utanför kylskåpet längre än 24 timmar före spädning för infusion. Injektionsflaskorna får inte frysas, värmas eller köras i mikrovågsugn, och de ska skyddas mot ljus.
- c. Injektionsflaskorna får inte skakas. Före spädning ska lösningen i injektionsflaskorna besiktigas; lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till svagt färgad (gul). På grund av produktens proteinhaltiga natur kan det förekomma en lätt flockning (t.ex. tunna, genomskinliga fibrer) i lösningen i injektionsflaskan men detta är acceptabelt för användning.
- d. Använd inte lösningen om den är grumlig eller innehåller främmande partiklar.
- e. Upp till 10 ml lösning ska långsamt dras upp från varje injektionsflaska och spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Se tabell 5 för rekommenderade totala infusionsvolym per viktintervall. Lösningen ska blandas försiktigt och får inte skakas.

Tabell 5: Rekommenderade infusionsvolym (dos på 1 mg/kg)*

Viktintervall (kg)	Total infusionsvolym (ml)
1–10	10
11–24	25
25–49	50
50–99	100
100–120	250

* Infusionsvolymen ska baseras på den förskrivna dosen och beredas till en slutlig sebelipas alfa-koncentration på 0,1–1,5 mg/ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

28 augusti 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV
BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR
FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Kanuma lanseras i respektive medlemsland måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) och den nationella behöriga myndigheten enas om innehållet i och formatet för utbildningsmaterialet inklusive kommunikationsmedel, distributionsmodaliteter och alla övriga aspekter av programmet.

Utbildningsmaterialet är avsett att uppmana hälso- och sjukvårdspersonal att rekrytera patienter till registret för prospektiv sjukdom och kliniskt resultat för patienter med LAL-brist för att övervaka effekt och säkerhet för Kanuma (LAL-bristregister), särskilt när det gäller överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, och utveckling av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) som påverkar läkemedelssvar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till, att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas använda Kanuma har tillgång till utbildningsmaterialet i varje medlemsland där Kanuma marknadsförs. Utbildningsmaterialet ska innehålla:

- Produktresumé
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande viktiga komponenter:

- Varningar och försiktighet när det gäller risken för överkänslighet inklusive anafylaxi eller utveckling av ADA, särskilt när det gäller symtom, tid fram till debut och allvarlighetsgrad.
- Information om hur man hanterar patienter som får allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi.
- Utförlig information om hur man övervakar eventuell ADA-bildning efter insättning av behandling med Kanuma, i synnerhet hos patienter som behandlas med Kanuma och får kliniskt viktiga överkänslighetsreaktioner eller potentiell förlust av kliniskt svar.
- Information till hälso- och sjukvårdspersonal om att innehavaren av godkännandet för försäljning ansvarar för att tillhandahålla testet för övervakning av ADA-positiva patienter inklusive hur man går tillväga för att beställa testet.
- Information om det pågående LAL-bristregistret, inklusive vikten av att rekrytera patienter, även sådana som inte behandlas med Kanuma, och hur man går tillväga för att delta.

Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): LAL-bristregister: Icke-interventionellt multicenter-register för prospektiv sjukdom och kliniskt resultat för patienter med brist på lysosomalt surt lipas för att ytterligare förstå sjukdomen, dess förlopp och associerade komplikationer, och för att utvärdera den långsiktiga effekten (normalisering av leverfunktion) och säkerheten för Kanuma (i synnerhet överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, och utveckling av anti-läkemedelsantikroppar som potentiellt kan påverka läkemedelssvaret) i enlighet med det överenskomna protokollet.	Interimistiska rapporter förväntas varje år i periodiska säkerhetsrapporter Slutgiltig studierapport förväntas i januari 2027

Studie LAL-CL08: en öppen fas 2-studie på spädbarn med snabbt progredierande LAL-brist för att undersöka långsiktiga säkerhets- och effektdata. Effektmålen är bedömning av leverfunktion över tid i upp till 3 år och överlevnad vid 12 månader. Säkerhetsmålen ska inriktas på överkänslighetsreaktioner, i synnerhet utveckling av anti-läkemedelsantikroppar som påverkar läkemedelssvar.	Slutgiltig studierapport förväntas i december 2018
---	--

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

KANUMA 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
sebelipasum alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 20 mg sebelipas alfa i 10 ml lösning (2 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

Trinatriumcitratdihydrat (se bipacksedeln för ytterligare information)

Citronsyramonohydrat

Humant serumalbumin

Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 10 ml

20 mg/10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1033/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

10 ml INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

KANUMA 2 mg/ml sterilt koncentrat
sebelipasum alfa
IV-användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

KANUMA 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning sebelipas alfa (sebelipasum alfa)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eller ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad KANUMA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges KANUMA
3. Hur KANUMA ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur KANUMA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad KANUMA är och vad det används för

KANUMA innehåller den aktiva substansen sebelipas alfa. Sebelipas alfa liknar det naturliga enzymet lysosomalt surt lipas (LAL), som kroppen använder för att bryta ner fett. Det används för att behandla patienter i alla åldrar med brist på lysosomalt surt lipas (LAL-brist).

LAL-brist är en genetisk sjukdom som leder till leverskada, högt blodkolesterol och andra komplikationer på grund av en ansamling av vissa typer av fetter (kolesterylestrar och triglycerider).

Hur KANUMA verkar

Det här läkemedlet är en enzymsättningsbehandling. Det betyder att det ersätter LAL-enzymet som saknas eller är defekt hos patienter med LAL-brist. Det här läkemedlet verkar genom att minska ansamlingen av fett som orsakar medicinska komplikationer, inklusive försvagad tillväxt, leverskada och hjärtkomplikationer. Det förbättrar dessutom fetthalterna i blodet, inklusive förhöjda nivåer av LDL (dåligt kolesterol) och triglycerider.

2. Vad du behöver veta innan du ges KANUMA

KANUMA bör inte ges

- om du eller ditt barn har haft livshotande allergiska reaktioner mot sebelipas alfa som inte kan hanteras när du eller ditt barn får läkemedlet igen, eller mot ägg eller något annat hjälpämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

- Om du eller ditt barn behandlas med KANUMA kan du eller ditt barn få en biverkning medan läkemedlet ges eller under timmarna efter infusionen (se avsnitt 4). Detta kallas en infusionsreaktion som ibland kan vara allvarlig, och kan inkludera en allergisk reaktion. **Om du eller ditt barn får en sådan allvarlig infusionsreaktion måste du omedelbart kontakta läkare.** Om du eller ditt barn får en infusionsreaktion kan du eller ditt barn få ytterligare

läkemedel för att behandla eller bidra till att förebygga reaktioner i framtiden. Dessa läkemedel kan inkludera antihistaminer, febernedsättande läkemedel och/eller kortikosteroider (en typ av antiinflammatoriska läkemedel).

Om infusionsreaktionen är allvarlig kan det hända att läkaren stoppar KANUMA-infusionen och börjar ge dig eller ditt barn lämplig medicinsk behandling.

- Detta läkemedel kan innehålla äggproteiner. Om du eller ditt barn är äggallergiker eller tidigare har fått allergiska reaktioner mot ägg måste du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan (se **KANUMA bör inte ges**).

Andra läkemedel och KANUMA

Tala om för läkare om du eller ditt barn använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

Du bör inte ges KANUMA om du är gravid såvida det inte är absolut nödvändigt. Det är okänt om sebelipas alfa passerar över i bröstmjolk, och därför rekommenderas att du slutar amma eller att du slutar behandlas med KANUMA medan du ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan detta läkemedel ges till dig.

Körförmåga och användning av maskiner

KANUMA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner.

KANUMA innehåller natrium

En injektionsflaska med 10 ml innehåller 33 mg natrium. Tala om för läkaren om du eller ditt barn står på en saltfattig kost.

3. Hur KANUMA ges

Dosen du eller ditt barn får baseras på din eller ditt barns kroppsvikt. Rekommenderad dos är 1 mg per kg kroppsvikt en gång varannan vecka genom ett dropp i en ven. För spädbarn som har tecken och symtom på sjukdomen, är den rekommenderade startdosen 1 mg/kg en gång per vecka. Varje infusion tar cirka 1 till 2 timmar. Du eller ditt barn kan övervakas av läkare eller sjuksköterska i ytterligare en timme efter infusionen. Dosen kan justeras beroende på hur bra du eller ditt barn svarar på behandling. KANUMA bör sättas in vid så ung ålder som möjligt och är avsett för långtidsanvändning.

Läkaren eller sjuksköterskan ger dig eller ditt barn KANUMA genom en infusion (dropp) i en ven. Läkemedlet måste spädas innan det ges till dig eller ditt barn.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar har setts medan patienter fått läkemedlet eller en kort tid efteråt (infusionsreaktioner). De allvarligaste biverkningarna kan inkludera en allergisk reaktion (mycket vanlig [kan uppkomma hos fler än 1 av 10 personer] hos spädbarn som är yngre än 6 månader, eller är vanlig [kan uppkomma hos upp till 1 av 10 personer] hos barn och vuxna med symtom som inkluderar andningssvårigheter, svullnad i svalget, snabb andning, snabba hjärtslag, obehag i bröstet, lindrig svullnad i ögonlocken, röda ögon, snuva, rodnad och nässelfeber. **Om du eller ditt barn får sådana symtom måste du omedelbart kontakta läkare.** Om du eller ditt barn får en infusionsreaktion kan du eller ditt barn få ytterligare läkemedel för att behandla eller bidra till att förebygga reaktioner i framtiden. Om infusionsreaktionen är allvarlig kan det hända att läkaren stoppar infusionen av KANUMA i venen och börjar ge lämplig medicinsk behandling.

Mycket vanliga biverkningar som rapporterats hos spädbarn (1 till 6 månaders ålder) är:

svullna ögonlock	oro	högt blodtryck
nedsatt muskeltonus	svårt att andas	väsande andning
blekhet	täppt eller svullen näsa	nysningar
hosta	halsbränna (refluxsjukdomar)	ulkningar
diarré	nässelfeber	hudutslag
kräkningar	klåda	upphöjda hudutslag
röd svullen hud	feber	svullnad
frossa	snabb andning	otillräckligt med syre i blodet
snabba hjärtslag	irritabilitet	

Vanliga biverkningar som rapporterats hos barn och ungdomar (4 till 18 års ålder) och vuxna är:

allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)	urinvägsinfektion	svullna ögonlock
tillfällig förhöjning av nivåerna av kolesterol eller triglycerid (fetter) i blodet	snabba hjärtslag	ångest
sömlöshet	yrsel	lågt blodtryck
rodnad i ansiktet	andfåddhet	svullnad i svalget
diarré	magont	uppsvälld mage
illamående	nässelfeber	hudutslag
klåda	röd svullen hud	ökad mensblödning
darrningar	obehag i bröstet	svullnad
trötthet	förhårdnat område runt infusionsstället	feber

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn är desamma som hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur KANUMA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas. Skaka inte. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Utspädda lösningar bör användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, kan den utspädda lösningen förvaras i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, eller upp till 12 timmar under 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sebelipas alfa. En ml koncentrat innehåller 2 mg sebelipas alfa. Varje injektionsflaska innehåller 20 mg sebelipas alfa i 10 ml (2 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är trinatriumcitratdihydrat (se avsnitt 2 under ”KANUMA innehåller natrium”), citronsyramonohydrat, humant serumalbumin, och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

KANUMA tillhandahålls som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är en lösning som är klar till svagt opalescent, och färglös till svagt färgad.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska innehållande 10 ml koncentrat.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare:

Almac Pharma Services
Seago Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Storbritannien

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

En injektionsflaska med KANUMA är endast avsedd för engångsbruk. KANUMA måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning med användning av aseptisk teknik. Den utspädda lösningen ska administreras till patienter med ett lågproteinbindande infusionsset utrustat med ett lågproteinbindande 0,2 µm inline-filter, med en ytarea på mer än 4,5 cm² om tillgängligt för att undvika filterocklusion.

Förberedelse av sebelipas alfa-infusionen

KANUMA ska förberedas och användas enligt följande steg. Aseptisk teknik ska användas.

- a. Antalet injektionsflaskor som ska spädas för infusion ska fastställas baserat på patientens vikt och ordinerade dos.
- b. Det rekommenderas att man låter KANUMA-injektionsflaskorna uppnå en temperatur på 15 °C till 25 °C före beredningen för att minimera potentialen för att det ska bildas sebelipas alfa-proteinpartiklar i lösningen. Injektionsflaskor ska inte vara kvar utanför kylskåpet längre än 24 timmar före spädning för infusion. Injektionsflaskorna får inte frysas, värmas eller köras i mikrovågsugn, och de ska skyddas mot ljus.
- c. Injektionsflaskorna får inte skakas. Före spädning ska lösningen i injektionsflaskorna besiktigas; lösningen ska vara klar till svagt opalescent, färglös till svagt färgad (gul). På grund av produktens proteinhaltiga natur kan det förekomma en lätt flockning (t.ex. tunna, genomskinliga fibrer) i lösningen i injektionsflaskan men detta är acceptabelt för användning.
- d. Använd inte lösningen om den är grumlig eller innehåller främmande partiklar.
- e. Upp till 10 ml lösning ska långsamt dras upp från varje injektionsflaska och spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Se tabell 1 för rekommenderade totala infusionsvolym per viktintervall. Lösningen ska blandas försiktigt och får inte skakas.

Tabell 1: Rekommenderade infusionsvolym (dos på 1 mg/kg)*

Viktintervall (kg)	Total infusionsvolym (ml)
1–10	10
11–24	25
25–49	50
50–99	100
100–120	250

* Infusionsvolymen ska baseras på den förskrivna dosen och beredas till en slutlig sebelipas alfa-koncentration på 0,1–1,5 mg/ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.