

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KANUMA 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 2 mg sebelipase alfa*.

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 20 mg sebelipase alfa.

* παράγεται σε ασπράδι αβγού διαγονιδιακής όρνιθας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 33 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο έως ελαφρώς έγχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το KANUMA ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) σε ασθενείς όλων των ηλικιών με ανεπάρκεια λυσοσωμικής όξινης λιπάσης (LAL).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με KANUMA πρέπει να επιτηρείται από επαγγελματία φροντίδας της υγείας με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με ανεπάρκεια LAL, άλλες μεταβολικές διαταραχές ή χρόνιες παθήσεις του ήπατος. Το KANUMA πρέπει να χορηγείται από εκπαιδευμένο επαγγελματία φροντίδας της υγείας, ο οποίος μπορεί να χειριστεί επείγοντα ιατρικά περιστατικά.

Δοσολογία

Είναι σημαντικό να ξεκινά η θεραπεία όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τη διάγνωση ανεπάρκειας LAL.

Για οδηγίες σχετικά με τα προληπτικά μέτρα και την παρακολούθηση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4. Μετά την εμφάνιση αντίδρασης υπερευαισθησίας, θα πρέπει να μελετηθεί κατάλληλη προ-θεραπεία σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη ανεπάρκεια LAL που εμφανίζεται εντός των πρώτων 6 μηνών ζωής

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τα βρέφη (< 6 μηνών) που εμφανίζουν ταχέως εξελισσόμενη ανεπάρκεια LAL είναι είτε 1 mg/kg είτε 3 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά εβδομαδιαίως, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Το ενδεχόμενο υψηλότερης δόσης έναρξης των 3 mg/kg θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τη βαρύτητα της νόσου και την ταχεία εξέλιξή της.

Το ενδεχόμενο κλιμακώσεων της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τη μη βέλτιστη ανταπόκριση σε κλινικά και βιοχημικά κριτήρια, συμπεριλαμβανομένων, π.χ. της ανεπαρκούς ανάπτυξης (ιδιαίτερα της περιμέτρου του μέσου του βραχίονα [MUAC]), της επιδείνωσης βιοχημικών δεικτών (π.χ. των τρανσαμινασών του ήπατος, της φερριτίνης, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και παραμέτρων της πήξης του αίματος), της εμμένουσας ή επιδεινούμενης οργανομεγαλίας, της αυξημένης συχνότητας συνοδών λοιμώξεων και της εμμένουσας επιδείνωσης άλλων συμπτωμάτων (π.χ. γαστρεντερικών συμπτωμάτων):

- το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης έως τα 3 mg/kg θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση μη βέλτιστης κλινικής ανταπόκρισης,
- το ενδεχόμενο περαιτέρω κλιμάκωσης της δόσης έως τα 5 mg/kg θα πρέπει να εξετάζεται σε περίπτωση εμμένουσας μη βέλτιστης κλινικής ανταπόκρισης.

Περαιτέρω προσαρμογές της δόσης, όπως μια μείωση της δόσης ή μια παράταση του μεσοδιαστήματος μεταξύ των δόσεων, μπορούν να γίνουν σε ατομικό επίπεδο, με βάση την επίτευξη και τη διατήρηση των θεραπευτικών στόχων. Κλινικές μελέτες αξιολόγησαν δόσεις που κυμαίνονταν από 0,35 έως 5 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως, με έναν ασθενή να έχει λάβει υψηλότερη δόση της τάξης των 7,5 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως. Δόσεις υψηλότερες από 7,5 mg/kg δεν έχουν μελετηθεί.

Παιδιατρικοί και ενήλικες ασθενείς με ανεπάρκεια LAL

Η συνιστώμενη δόση σε παιδιά και ενήλικες που δεν εμφανίζουν ταχέως προοδευτική ανεπάρκεια LAL πριν από την ηλικία των 6 μηνών είναι 1 mg/kg, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης έως τα 3 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα θα πρέπει να εξετάζεται με βάση τη μη βέλτιστη ανταπόκριση σε κλινικά βιοχημικά κριτήρια, όπως ανεπαρκής ανάπτυξη, εμμένοντες ή επιδεινούμενοι βιοχημικοί δείκτες (π.χ. παράμετροι ηπατικής βλάβης [ALT, AST], παράμετροι του μεταβολισμού των λιπιδίων [TC, LDL-c, HDL-c, TG]), εμμένουσα ή επιδεινούμενη οργανομεγαλία και εμμένουσα επιδείνωση άλλων συμπτωμάτων (π.χ. γαστρεντερικά συμπτώματα).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με βάση τις τρέχουσες γνώσεις για τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του sebelipase alfa (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια με βάση τις τρέχουσες γνώσεις για τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του sebelipase alfa (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sebelipase alfa σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν έχουν εκτιμηθεί και δεν είναι δυνατό να προταθούν εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα γι' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Υπέρβαροι ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sebelipase alfa σε υπέρβαρους ασθενείς δεν έχουν εκτιμηθεί ενδελεχώς. Κατά συνέπεια δεν είναι δυνατό να προταθούν αυτή τη στιγμή εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα γι' αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χορήγηση του sebelipase alfa σε βρέφη με επιβεβαιωμένη πολυοργανική ανεπάρκεια θα πρέπει να εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος γιατρού.

Τρόπος χορήγησης

Το KANUMA προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια (ΕΦ) χρήση.

Ο συνολικός όγκος έγχυσης πρέπει να χορηγείται για 2 ώρες περίπου. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης της έγχυσης για 1 ώρα για εκείνους τους ασθενείς που λαμβάνουν δόση 1 mg/kg αφότου εξακριβωθεί η ανοχή του ασθενούς. (Για τους συνιστώμενους όγκους έγχυσης, βλ. παράγραφο 6.6.) Η χρονική διάρκεια της έγχυσης μπορεί να παραταθεί σε περίπτωση κλιμάκωσης της δόσης.

Το KANUMA πρέπει να χορηγείται με φίλτρο 0,2 µm (βλ. παράγραφο 6.6).

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία (αναφυλακτική αντίδραση) στη δραστική ουσία όταν οι προσπάθειες για επαναπρόκληση είναι ανεπιτυχείς ή στο αβγό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν αναφυλαξία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που περιλαμβάνουν αναφυλαξία, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν sebelipase alfa, βλέπε παράγραφο 4.8. Επομένως, πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική υποστήριξη όταν χορηγείται το sebelipase alfa. Εάν εκδηλωθούν σοβαρές αντιδράσεις, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η έγχυση του sebelipase alfa και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Θα πρέπει να μελετηθούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη της επαναχορήγησης sebelipase alfa, μετά από μια σοβαρή αντίδραση.

Μετά από την πρώτη έγχυση sebelipase alfa, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης έγχυσης μετά από κλιμάκωση δόσης, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ασθενείς για 1 ώρα για τυχόν σημεία ή συμπτώματα αναφυλαξίας ή σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας.

Η διαχείριση αντιδράσεων υπερευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνει προσωρινά διακοπή της έγχυσης, μείωση του ρυθμού έγχυσης και/ή θεραπεία με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και/ή κορτικοστεροειδή. Για ασθενείς που έχουν εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις στη διάρκεια έγχυσης, απαιτείται προσοχή κατά την επαναχορήγηση. Εάν διακοπεί, η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί σε πιο αργό ρυθμό που θα αυξάνεται ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς. Η προκαταρκτική θεραπεία με αντιπυρετικά και/ή αντιισταμινικά μπορεί να αποτρέψει επακόλουθες αντιδράσεις σε περιπτώσεις όπου ήταν αναγκαία η συμπτωματική θεραπεία.

Σε περιπτώσεις σοβαρών αντιδράσεων έγχυσης και σε περιπτώσεις έλλειψης ή απώλειας της δραστηριότητας, οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για την ύπαρξη αντισωμάτων.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να περιέχει ίχνη πρωτεϊνών αβγού. Οι ασθενείς με γνωστή αλλεργία στο αβγό αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει το ενδεχόμενο ανοσογονικότητας. Στο κλινικό πρόγραμμα του sebelipase alfa, οι ασθενείς εξετάζονταν συστηματικά για αντισώματα έναντι του ενζύμου sebelipase alfa και του φαρμάκου (ADA) για τον προσδιορισμό του ενδεχομένου ανοσογονικότητας του sebelipase alfa. Οι ασθενείς που ήταν θετικοί στην εξέταση για ADA εξετάστηκαν επίσης για ανασταλτική δράση αντισωμάτων. Η παρουσία ανασταλτικής δράσης έχει εντοπιστεί σε κλινικές μελέτες, σε κάποια χρονικά σημεία μετά την έναρξη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνολικά, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα όσον αφορά τη σχέση μεταξύ της ανάπτυξης ADA/εξουδετερωτικών αντισωμάτων (Nab) και σχετιζόμενων αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή μη βέλτιστης κλινικής ανταπόκρισης.

Σε κλινικές μελέτες, 3 ασθενείς ομόζυγοι για μια απώλεια που επηρέαζε και τα δύο αλληλόμορφα των γονιδίων λιπάσης Α λυσοσωμικού οξέος [LIPA] και 25-υδροξυλάσης της χοληστερόλης ανέπτυξαν ανασταλτική δράση αντισωμάτων σχετιζόμενη με μη βέλτιστη κλινική ανταπόκριση. Αυτοί οι ασθενείς υποβλήθηκαν είτε σε ανοσοτροποποιητική θεραπεία μόνο είτε σε συνδυασμό με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (MAAK) ή μεταμόσχευση μυελού των οστών (MMO), με αποτέλεσμα τη βελτιωμένη κλινική ανταπόκριση στο sebelipase alfa.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 33 mg νατρίου ανά φιαλίδιο που ισοδυναμεί με 1,7% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Χορηγείται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν διαιτολόγιο με ελεγχόμενο νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Επειδή πρόκειται για ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη, το sebelipase alfa είναι απίθανο να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων διαμεσολαβούμενες από το κυτόχρωμα P450 ή άλλες αλληλεπιδράσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση του sebelipase alfa στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του sebelipase alfa κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα από μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν το sebelipase alfa απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με sebelipase alfa, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις του sebelipase alfa στη γονιμότητα. Οι μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν κανένα στοιχείο διαταραχής της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το KANUMA ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Με τη χρήση του sebelipase alfa έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες ζάλης, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση στο sebelipase alfa σε 125 ασθενείς σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,35 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα έως 7,5 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), με εύρος διάρκειας θεραπείας από 1 ημέρα έως 60,5 μήνες (5 έτη).

Από τα 106 παιδιά και ενήλικες που εντάχθηκαν σε κλινικές μελέτες, 102 (96,2%) έλαβαν sebelipase alfa σε δοσολογικό σχήμα του 1 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα, με διάμεση διάρκεια έκθεσης 33 μηνών (6, 59 μήνες). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης για τα 19 βρέφη που εντάχθηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν 35,5 μήνες (1 ημέρα έως 60 μήνες).

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών σε κλινικές μελέτες ήταν σημεία και συμπτώματα ανάλογα της αναφυλαξίας. Τα σημεία και συμπτώματα περιελάμβαναν δυσφορία στο στήθος, υπεραιμία του επιπεφυκότα, δύσπνοια, υπεραιμία, οίδημα των βλεφάρων, ρινόρροια, οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, ευερεθιστότητα, έξαψη, κνησμό, κνίδωση, συριγμό, υποξία, ωχρότητα και διάρροια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Τα δεδομένα του Πίνακα 1 περιγράφουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε βρέφη τα οποία λάμβαναν sebelipase alfa σε κλινικές μελέτες. Τα δεδομένα του Πίνακα 2 περιγράφουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιά και ενήλικες που λάμβαναν sebelipase alfa σε κλινικές μελέτες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε βρέφη που έλαβαν sebelipase alfa (N = 19 ασθενείς)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Προτιμώμενος όρος κατά MedDRA	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία ^α , αναφυλακτική αντίδραση ^β	πολύ συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	οίδημα των βλεφάρων	πολύ συχνές
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία	πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	αναπνευστική δυσφορία	πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	έμετος, διάρροια	πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες	πολύ συχνές

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία, υπερθερμία	πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Παρουσία ειδικού αντισώματος φαρμάκου, Θερμοκρασία του σώματος αυξημένη, Κορεσμός οξυγόνου μειωμένος, Αρτηριακή πίεση αυξημένη, Καρδιακή συχνότητα αυξημένη, Αναπνευστική συχνότητα αυξημένη	πολύ συχνές

^α Μπορεί να περιλαμβάνει: ευερεθιστότητα, διέγερση, έμετο, κνίδωση, έκζεμα, κνησμό, ωχρότητα και υπερευαισθησία σε φάρμακο

^β Παρουσιάστηκε σε 3 βρεφικούς ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία σε κλινικές μελέτες. Με βάση τον προτιμώμενο όρο «αναφυλακτική αντίδραση» και την εφαρμογή των κριτηρίων Sampson για την ταυτοποίηση ενδείξεων/συμπτωμάτων ανάλογων της αναφυλαξίας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε παιδιά και ενήλικες που έλαβαν sebelipase alfa (N = 106 ασθενείς)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Προτιμώμενος όρος κατά MedDRA	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	υπερευαισθησία ^β ,	πολύ συχνές
	αναφυλακτική αντίδραση ^α	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη	πολύ συχνές
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία	συχνές
Αγγειακές διαταραχές	υπέραιμία, υπόταση	συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια	συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακό άλγος, διάρροια	πολύ συχνές
	διάταση της κοιλίας	συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, εξάνθημα βλατιδώδες	συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση, πυρεξία	πολύ συχνές
	θωρακική δυσφορία, αντίδραση στη θέση έγχυσης ^γ	συχνές
Διερευνητικές εξετάσεις	θερμοκρασία του σώματος αυξημένη	συχνές

^α Παρουσιάστηκε σε 2 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία σε κλινικές μελέτες. Με βάση τον προτιμώμενο όρο «αναφυλακτική αντίδραση» και την εφαρμογή των κριτηρίων Sampson για την ταυτοποίηση σημείων/συμπτωμάτων ανάλογων της αναφυλαξίας.

^β Μπορεί να περιλαμβάνει: ρίγη, έκζεμα, λαρυγγικό οίδημα, ναυτία, κνησμό, κνίδωση.

^γ Περιλαμβάνει: εξαγγείωση της θέσης έγχυσης, άλγος της θέσης έγχυσης και κνίδωση στη θέση έγχυσης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερευαισθησία

Πέντε από τους 125 (4%) ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν sebelipase alfa, συμπεριλαμβανομένων 3 από 19 (16%) βρεφών και 2 από 106 (2%) παιδιών και ενηλίκων, σε κλινικές μελέτες εμφάνισαν

σοβαρές ενδείξεις και συμπτώματα ανάλογα της αναφυλαξίας στο sebelipase alfa. Η αναφυλαξία εμφανίστηκε στη διάρκεια της έγχυσης έως και 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε κλινικές μελέτες, 59 από τους 125 (47%) ασθενείς που λάμβαναν sebelipase alfa, που περιελάμβαναν 13 από 19 (68%) βρέφη και 46 από 106 (43%) παιδιά και ενήλικες, εμφάνισαν τουλάχιστον 1 αντίδραση υπερευαισθησίας (επιλεγμένη με χρήση ενός επικυρωμένου, προκαθορισμένου συνόλου όρων ομαδοποιημένων μαζί, για την ταυτοποίηση δυνητικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας). Ενδείξεις και συμπτώματα που είτε ήταν ανάλογα είτε μπορεί να σχετίζονταν με αντίδραση υπερευαισθησίας που εμφανίστηκε σε δύο ή περισσότερους ασθενείς περιελάμβαναν, ενδεικτικά, κοιλιακό άλγος, διέγερση, βρογχόσπασμο, ρίγη, διάρροια, οίδημα των βλεφάρων, έκζεμα, οίδημα προσώπου, υπέρταση, ευερεθιστότητα, λαρυγγικό οίδημα, πρήξιμο των χειλέων, ναυτία, οίδημα, ωχρότητα, κνησμό, πυρεξία/ θερμοκρασία του σώματος αυξημένη, εξάνθημα, ταχυκαρδία, κνίδωση και έμετο. Η πλειονότητα των αντιδράσεων εμφανίστηκε στη διάρκεια της έγχυσης ή σε διάστημα 4 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Παροδική υπερλιπιδαιμία

Σύμφωνα με τον γνωστό μηχανισμό δράσης του, μετά την έναρξη της θεραπείας έχουν παρατηρηθεί ασυμπτωματικές αυξήσεις της κυκλοφορούσας χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Αυτές οι αυξήσεις έχουν γενικά εμφανιστεί μέσα στις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες και βελτιώθηκαν εντός των επόμενων 8 εβδομάδων θεραπείας. Βλέπε παράγραφο 5.1.

Ανοσογονικότητα

Υπάρχει το ενδεχόμενο ανοσογονικότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) στο sebelipase alfa. Σε σύγκριση με παιδιά και ενήλικες, παρατηρήθηκε μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της θετικότητας για ADA στον πληθυσμό των βρεφών (10/19 ασθενείς).

Μεταξύ των 125 ασθενών με ανεπάρκεια LAL που εντάχθηκαν στις κλινικές μελέτες, 19/125 (15,0%) ασθενείς ήταν θετικοί σε εξέταση για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) σε κάποιο χρονικό σημείο μετά την έναρξη της θεραπείας με sebelipase alfa (9 παιδιατρικοί και ενήλικες ασθενείς και 10 βρέφη). Για τους παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με ανεπάρκεια LAL, η θετικότητα για ADA ήταν παροδική ενώ αναφέρθηκαν γενικά χαμηλοί τίτλοι ADA. Διατήρηση της θετικότητας για ADA παρατηρήθηκε και στα 10 βρέφη και διατήρηση του υψηλού τίτλου ADA παρατηρήθηκε για 3 από τα 10 βρέφη. Μεταξύ αυτών των 19 ασθενών, 11 (58%) παρουσίασαν επίσης ανασταλτική δράση αντισωμάτων (NAb) σε κάποιο χρονικό σημείο μετά την έναρξη της μελέτης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες, οι δόσεις του sebelipase alfa διερευνήθηκαν έως 7,5 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως και δεν προσδιορίστηκαν συγκεκριμένα σημεία ή συμπτώματα μετά τις υψηλότερες δόσεις. Για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, ένζυμα, Κωδικός ATC: A16AB14

Ανεπάρκεια λυσοσωμικής όξινης λιπάσης (LAL)

Η ανεπάρκεια LAL είναι μια σπάνια νόσος που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και προσβάλλει άτομα από τη βρεφική ηλικία έως και την ενήλικη ζωή. Η ανεπάρκεια LAL που εκδηλώνεται σε βρέφη αποτελεί επείγον ιατρικό περιστατικό που εξελίσσεται ραγδαία μέσα σε χρονικό διάστημα εβδομάδων και αποβαίνει συνήθως μοιραίο στους πρώτους 6 μήνες της ζωής. Η ανεπάρκεια LAL είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή λυσοσωμικής αποθήκευσης, χαρακτηριζόμενη από γενετικό έλλειμμα, το οποίο επιφέρει αξιοσημείωτη μείωση ή απώλεια της δράσης του ενζύμου της λυσοσωμικής όξινης λιπάσης (LAL).

Η ανεπαρκής δράση του ενζύμου LAL οδηγεί σε συσσώρευση εστέρων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στα λυσοσώματα σε ποικίλες μορφές κυτταρικών πληθυσμών, οργάνων και συστημάτων οργάνων, μεταξύ των οποίων τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα. Στο ήπαρ, αυτή η συσσώρευση οδηγεί σε ηπατομεγαλία, αυξημένη περιεκτικότητα ηπατικού λίπους, αύξηση των τρανσαμινασών που σηματοδοτεί χρόνια βλάβη του ήπατος και εξέλιξη σε ίνωση, κίρρωση και επιπλοκές ηπατοπάθειας τελικού σταδίου. Στον σπλήνα, η ανεπάρκεια LAL προκαλεί σπληνομεγαλία, αναιμία και θρομβοκυτταροπενία. Η συσσώρευση λιπιδίων στα τοιχώματα του εντέρου οδηγεί σε δυσασπορρόφηση και ανεπάρκεια ανάπτυξης. Η δυσλιπιδαιμία είναι συχνή, με αύξηση της χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) και των τριγλυκεριδίων και χαμηλή χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-C), σχετιζόμενη με αύξηση της περιεκτικότητας λίπους του ήπατος και αυξημένες τρανσαμινάσες. Εκτός από την ηπατοπάθεια, οι ασθενείς με ανεπάρκεια LAL εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση.

Μηχανισμός δράσης

Το sebelipase alfa είναι μια ανασυνδυασμένη ανθρώπινη λυσοσωμική όξινη λιπάση (rhLAL).

Το sebelipase alfa δεσμεύεται στους υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων μέσω των γλυκανών που εκφράζονται στην πρωτεΐνη, και στη συνέχεια ενσωματώνεται στα λυσοσώματα. Το sebelipase alfa καταλύει τη λυσοσωμική υδρόλυση των εστέρων χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων σε ελεύθερη χοληστερόλη, γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η υποκατάσταση της δράσης του ενζύμου LAL οδηγεί σε μειώσεις της περιεκτικότητας του ήπατος σε λίπος και των τρανσαμινασών και επιτρέπει τον μεταβολισμό των εστέρων χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο λυσοσώμα, οδηγώντας σε μειώσεις της LDL-C και της μη HDL-C και των τριγλυκεριδίων, και σε αυξήσεις της HDL-C. Η βελτίωση στην ανάπτυξη εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της μείωσης του υποστρώματος στο έντερο.

Κλινικές μελέτες

Βρέφη που εμφανίζουν ανεπάρκεια LAL

Μελέτη LAL-CL03

Η LAL-CL03 ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, ενός σκέλους μελέτη για το sebelipase alfa σε 9 ασθενείς ηλικίας κάτω των 24 μηνών με επιβεβαιωμένη διάγνωση ανεπάρκειας LAL και ανεπάρκεια ανάπτυξης με έναρξη πριν από την ηλικία των 6 μηνών. Οι ασθενείς εμφάνισαν επίσης ταχέως εξελισσόμενη ηπατοπάθεια και βαριάς μορφής ηπατοσπληνομεγαλία. Η διάμεση ηλικία των ασθενών κατά την έναρξη χορήγησης της δόσης ήταν 3 μήνες (εύρος = 1 έως 6 μήνες). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο sebelipase alfa ήταν 55,6 μήνες ανά ασθενή (εύρος = 1 ημέρα έως 60 μήνες). Οι ασθενείς λάμβαναν sebelipase alfa σε δόση 0,35 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες και ύστερα 1 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως. Με βάση την κλινική ανταπόκριση, η κλιμάκωση της δόσης έως τα 3 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως έγινε ήδη από τον 1ο μήνα και έως 20 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με 1 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως για 6 ασθενείς. Στη συνέχεια, σε δύο από αυτούς τους 6 ασθενείς η δόση κλιμακώθηκε έως τα 5 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως, όπως επέτρεπε το πρωτόκολλο της μελέτης.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε συγκρίνοντας την εμπειρία επιβίωσης των ασθενών που λάμβαναν sebelipase alfa οι οποίοι επιβίωσαν για περισσότερο από 12 μήνες στη μελέτη LAL-CL03 με μια ιστορική κοόρτη βρεφών που εκδήλωσαν ανεπάρκεια LAL με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά και δεν έλαβαν θεραπεία. Στην LAL-CL03, 6 από τα 9 βρέφη που έλαβαν sebelipase alfa επιβίωσαν για περισσότερο από 12 μήνες (67% επιβίωση 12 μηνών, 95% CI: 30% έως 93%). Με συνεχιζόμενη θεραπεία μέχρι την ηλικία των 48 μηνών, 1 επιπλέον ασθενής κατέληξε σε ηλικία 15 μηνών. Στην ιστορική κοόρτη ασθενών, κανένα από τα 21 βρέφη δεν επιβίωσε για περισσότερο από 8 μήνες (0% επιβίωση 12 μηνών, 95% CI: 0% έως 16%).

Το sebelipase alfa είχε ως αποτέλεσμα βελτιώσεις στα επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT)/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) (υποδεικνύοντας μείωση της βλάβης του ήπατος) και στην πρόσληψη βάρους. Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις μέσα στις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας και διατηρήθηκαν έως το τέλος της μελέτης. Από την έναρξη έως την εβδομάδα 240 (μήνας 60), οι μέσες μειώσεις για την ALT και την AST ήταν -43,5 U/l και -45,25 U/l, αντίστοιχα. Από την έναρξη έως την εβδομάδα 240, η μέση εκατοστιαία θέση του βάρους σε σχέση με την ηλικία βελτιώθηκε από 12,74% σε 43,17% και το μέσο επίπεδο λευκωματίνης ορού αυξήθηκε από 26,9 g/l έως 31,98 g/l. Η κλιμάκωση δόσης έως τα 3 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως συσχετίστηκε με πρόσθετες βελτιώσεις στην πρόσληψη βάρους, τη λεμφαδενοπάθεια και τη λευκωματίνη ορού.

Μελέτη LAL-CL08

Η μελέτη LAL-CL08 ήταν μια πολυκεντρική μελέτη ανοιχτής επισημάνσης για το sebelipase alfa σε 10 βρέφη ηλικίας ≤ 8 μηνών με επιβεβαιωμένη διάγνωση ταχέως εξελισσόμενης ανεπάρκειας LAL που απαιτούσε επείγουσα παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, της εκσεσημασμένης κοιλιακής διάτασης και ηπατομεγαλίας, αδυναμίας ανάπτυξης, διαταραχής της πήξης του αίματος, βαριάς μορφής αναιμίας, ή/και αδερφό/αδερφή με ταχέως εξελισσόμενη πορεία της ανεπάρκειας LAL.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών της μελέτης κατά την ημερομηνία της πρώτης τους έγχυσης με sebelipase alfa ήταν 3 μήνες (εύρος: 0,5 έως 4 μήνες). Οκτώ (80%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 34 μήνες (εύρος: 1 έως 37 μήνες). Για δύο (20%) ασθενείς θεωρήθηκε ότι η συμμετοχή τους τερματίστηκε πρόωρα λόγω θανάτου. Και οι 10 ασθενείς έλαβαν δόση έναρξης 1 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως. Οι 9 ασθενείς που επιβίωσαν πέραν της εβδομάδας 4 υποβλήθηκαν έκαστος σε κλιμάκωση της δόσης έως τα 3 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως και 7 από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε επακόλουθη κλιμάκωση της δόσης έως τα 5 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως, όπως επέτρεπε το πρωτόκολλο της μελέτης. Ένας ασθενής υποβλήθηκε σε περαιτέρω κλιμάκωση της δόσης έως τα 7,5 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως. Δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε επακόλουθη μείωση της δόσης, που πραγματοποιήθηκε μετά από επιτυχείς μεταμοσχεύσεις. Ο ένας ασθενής υποβλήθηκε σε ΜΜΟ και ο άλλος υποβλήθηκε σε ΜΑΑΚ. Τα ποσοστά (διαστήματα εμπιστοσύνης 95% [CI]) των ασθενών που επιβίωσαν έως την ηλικία των 12, 18, 24 και 36 μηνών ήταν 90% (55,5%, 99,7%), 80% (44,4%, 97,5%), 80% (44,4%, 97,5%) και 75% (34,9%, 96,8%), αντίστοιχα. Δύο ασθενείς ήταν ηλικίας < 36 μηνών κατά τη χρονική στιγμή ολοκλήρωσης της μελέτης και αποκλείστηκαν από την ανάλυση για επιβίωση έως τους 36 μήνες. Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, παρατηρήθηκαν μειώσεις στην AST, τη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) και την ολική χολερυθρίνη και αυξήσεις στη λευκωματίνη ορού, με διάμεσες μεταβολές από την έναρξη έως την τελευταία αξιολόγηση της τάξης των -34,5 U/l, -66,67 IU/l, -63,64 $\mu\text{mol/l}$ και 33,33 g/l, αντίστοιχα.

Το ύψος και το βάρος αυξήθηκαν σταδιακά. Οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στις βαθμολογίες Z του βάρους για το ύψος (WFH) ήταν μειώσεις έως την εβδομάδα 4. Με αφετηρία την εβδομάδα 24, σημειώθηκαν συνεπείς βελτιώσεις. Την εβδομάδα 144, η διάμεση μεταβολή (εύρος) στις βαθμολογίες Z για το WFH ήταν 3,07 (-1,0, 5,3) από την έναρξη.

Παιδιά και ενήλικες με ανεπάρκεια LAL

Μελέτη LAL-CL02

Η μελέτη LAL-CL02 ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 66 παιδιά και ενήλικες με ανεπάρκεια LAL. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν sebelipase alfa σε δόση 1 mg/kg (n = 36) ή εικονικό φάρμακο (n = 30) μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα για 20 εβδομάδες στη διπλά τυφλή περίοδο. Το μέσο ηλικιακό εύρος κατά την τυχαιοποίηση ήταν τα 16,5 έτη, εύρος 4–58 ετών (το 36% ήταν < 12 ετών και το 71% ήταν < 18 ετών). Για την εισαγωγή στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επίπεδα ALT $\geq 1,5 \times$ ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN). Η πλειονότητα των ασθενών (58%) είχε LDL χοληστερόλη > 190 mg/dl κατά την εισαγωγή στη μελέτη και το 24% των ασθενών με LDL χοληστερόλη > 190 mg/dl λάμβανε φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα λιπίδια. Από τους 32 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος κατά την εισαγωγή στη μελέτη, το 100% εμφάνισε ίνωση και το 31% εμφάνισε κίρρωση. Το ηλικιακό εύρος ασθενών με ενδείξεις κίρρωσης κατά τη βιοψία ήταν 4-21 έτη.

Αξιολογήθηκαν τα ακόλουθα τελικά σημεία: κανονικοποίηση της ALT, μείωση της LDL χοληστερόλης, μείωση της μη HDL χοληστερόλης, κανονικοποίηση της AST, μείωση των τριγλυκεριδίων, αύξηση της HDL χοληστερόλης, μείωση της περιεκτικότητας λίπους στο ήπαρ που αξιολογήθηκε με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού πολλαπλών ηχών με ακολουθία βαθμιδωτής ηχούς (MEGE-MRI), και βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης που υπολογίστηκε με μορφομετρία.

Μια στατιστικά σημαντική βελτίωση πολλαπλών τελικών σημείων παρατηρήθηκε στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν sebelipase alfa συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου στο τέλος της διπλά τυφλής περιόδου 20 εβδομάδων της μελέτης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Η απόλυτη μείωση του μέσου επιπέδου της ALT ήταν -57,9 U/l (-53%) στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν sebelipase alfa και -6,7 U/l (-6%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 3: Κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας στη μελέτη LAL-CL02

Τελικό σημείο	Sebelipase alfa (n = 36)	Εικονικό φάρμακο (n = 30)	Τιμή p ^δ
Κύριο τελικό σημείο			
Κανονικοποίηση της ALT ^α	31%	7%	0,0271
Δευτερεύοντα τελικά σημεία			
LDL χοληστερόλη, μέση αλλαγή από την έναρξη (%)	-28%	-6%	< 0,0001
Μη HDL χοληστερόλη, μέση αλλαγή από την έναρξη (%)	-28%	-7%	< 0,0001
Κανονικοποίηση της AST ^β	42%	3%	0,0003
Τριγλυκερίδια, μέση αλλαγή από την έναρξη (%)	-25%	-11%	0,0375
HDL χοληστερόλη, μέση αλλαγή από την έναρξη (%)	20%	-0,3%	< 0,0001
Περιεκτικότητα λίπους στο ήπαρ ^γ , μέση αλλαγή από την έναρξη (%)	-32%	-4%	< 0,0001

^α Αναλογία ασθενών που πέτυχαν την κανονικοποίηση, η οποία ορίζεται ως 34 ή 43 U/l, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

^β Αναλογία ασθενών που πέτυχαν την κανονικοποίηση, η οποία ορίζεται ως 34–59 U/l, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Εκτιμήθηκε σε ασθενείς με παθολογικές τιμές κατά την έναρξη (n = 36 για sebelipase alfa, n = 29 για το εικονικό φάρμακο).

^γ Εκτιμήθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αξιολογήσεις MEGE-MRI (n = 32 για το sebelipase alfa, n = 25 για το εικονικό φάρμακο).

^δ Οι τιμές P προέρχονται από τη δοκιμασία ακριβείας Fisher για τα τελικά σημεία κανονικοποίησης και τη δοκιμασία αθροίσματος κατάταξης Wilcoxon για όλα τα υπόλοιπα τελικά σημεία.

Ζεύγος βιοψιών ήπατος στην έναρξη και την εβδομάδα 20 διατέθηκε σε υποσύνολο ασθενών (n = 26). Από τους ασθενείς με ζεύγος βιοψιών ήπατος, το 63% (10/16) των ασθενών που λάμβανε sebelipase alfa εμφάνισε βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης (τουλάχιστον $\geq 5\%$ μείωση) μετρούμενη με

μορφομετρία συγκριτικά με το 40% (4/10) των ασθενών που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Περίοδος ανοιχτής επισήμανσης

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη LAL-CL02 ήταν επιλέξιμοι για συνέχιση της θεραπείας σε περιόδους ανοιχτής επισήμανσης της μελέτης. 66 ασθενείς εντάχθηκαν στην πρώτη περίοδο ανοιχτής επισήμανσης (έως 130 εβδομάδες), με δόση sebelipase alfa 1 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα. Σε ασθενείς που είχαν λάβει sebelipase alfa στη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου, οι μειώσεις των επιπέδων της ALT διατηρήθηκαν στη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων θεραπείας και εμφανίστηκαν περαιτέρω βελτιώσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων, που περιελάμβαναν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και της HDL-χοληστερόλης. Σε δώδεκα (12) από τους 66 ασθενείς στην περίοδο ανοιχτής επισήμανσης πραγματοποιήθηκε κλιμάκωση της δόσης σε 3 mg/kg μία φορά κάθε δεκαπέντε ημέρες με βάση την κλινική απόκριση.

Οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο είχαν μόνιμα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών ορού και παθολογικά επίπεδα λιπιδίων ορού στη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις στους ασθενείς που λάμβαναν sebelipase alfa στη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου, η έναρξη της θεραπείας με sebelipase alfa κατά την περίοδο ανοιχτής επισήμανσης οδήγησε σε ταχείες βελτιώσεις των επιπέδων ALT και των παραμέτρων των λιπιδίων, όπως τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και της HDL-χοληστερόλης.

Οι βελτιώσεις στα επίπεδα ALT και τις παραμέτρους των λιπιδίων (επίπεδα LDL-χοληστερόλης και HDL-χοληστερόλης) διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της διευρυμένης περιόδου θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης για έως και 256 εβδομάδες (5 έτη), με συνολική μέση διάρκεια θεραπείας 42,5 μηνών.

Μελέτη LAL-CL01/LAL-CL04

Σε μια ξεχωριστή μελέτη ανοιχτής επισήμανσης (LAL-CL01/LAL-CL04) σε ενήλικους ασθενείς με ανεπάρκεια LAL, οι βελτιώσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών ορού και των λιπιδίων ήταν σταθερές σε ολόκληρη την περίοδο θεραπείας των 260 εβδομάδων. Οκτώ από τους εννιά ασθενείς πέρασαν από τη μελέτη LAL-CL01 μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας (0,35 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως, 1 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως ή 3 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως) στη μελέτη LAL-CL04 (1 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα ή 3 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα), όπου 5 ασθενείς έλαβαν δόση 1 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα και 3 ασθενείς έλαβαν δόση 3 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τρανσαμινάσες ορού και στην LDL-χοληστερόλη και μειώσεις στην HDL-χοληστερόλη κατά τη διάρκεια της περιόδου κατά την οποία οι ασθενείς ήταν εκτός θεραπείας με sebelipase alfa.

Μελέτη LAL-CL06

Η LAL-CL06 ήταν μια πολυκεντρική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης σε 31 παιδιά και ενήλικες με ανεπάρκεια LAL και είχε σχεδιαστεί ώστε να συμπεριλάβει ασθενείς που μπορεί να ήταν μη επιλέξιμοι για προηγούμενες κλινικές μελέτες λόγω ηλικίας, εξέλιξης της νόσου, προηγούμενης θεραπείας με μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων ή ήπατος, λιγότερο συχνών εκδηλώσεων της νόσου, ή χαρακτηριστικών της νόσου που απέκλειαν τη συμμετοχή σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Τουλάχιστον 4 ασθενείς στη μελέτη επρόκειτο να είναι ηλικίας μεταξύ 2 και 4 ετών. Η μελέτη αποτελούνταν από μια περίοδο διαλογής διάρκειας έως 45 ημερών, μια περίοδο θεραπείας διάρκειας έως 96 εβδομάδων και μια διευρυμένη περίοδο θεραπείας διάρκειας έως και 48 εβδομάδων (για συνολικά έως και 144 εβδομάδες θεραπείας). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στο sebelipase alfa ήταν 33 μήνες (εύρος: 14 έως 33,5 μήνες).

Είκοσι οκτώ από τους 31 ασθενείς ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 96 εβδομάδων (1 ασθενής διέκοψε τη θεραπεία την εβδομάδα 61 λόγω απόσυρσης της συναίνεσης, 1 ασθενής την εβδομάδα 64 λόγω κύησης και 1 ασθενής την εβδομάδα 76 λόγω μετάβασης σε εμπορικά διαθέσιμη θεραπεία). Είκοσι πέντε από τους 28 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 96 εβδομάδων συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία με sebelipase alfa κατά τη διάρκεια της διευρυμένης περιόδου θεραπείας. Και οι 31 ασθενείς έλαβαν sebelipase alfa σε δόση έναρξης 1 mg/kg μία φορά κάθε

δεύτερη εβδομάδα. Δεκατρείς από τους 31 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλιμακώσεις της δόσης, όπως επέτρεπε το πρωτόκολλο της μελέτης. Σε έντεκα από αυτούς τους 13 ασθενείς η αρχική κλιμάκωση της δόσης ήταν από 1 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα έως 3 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα και 4 από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε περαιτέρω κλιμάκωση της δόσης έως τα 3 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως.

Οι τρανσαμινάσες ορού (ALT/AST) ήταν αυξημένες κατά την έναρξη σε περίπου το 75% των ασθενών και περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν επίπεδα $> 1,5 \times \text{ULN}$. Μειώσεις στην ALT και την AST ήταν εμφανείς έως την εβδομάδα 4 και διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με sebelipase alfa, με μέσες μεταβολές από την έναρξη έως την εβδομάδα 144 της τάξης των -40,3 U/l (-32,0%) και -42,2 U/l (34,2%), αντίστοιχα.

Λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας (εβδομάδα 4) παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη, τη μη HDL-C και την LDL-C και κατόπιν τα επίπεδα έπεσαν κάτω από τα επίπεδα αναφοράς έως την επόμενη αξιολόγηση την εβδομάδα 8. Αυτή η παρατήρηση συνάδει με την κινητοποίηση υποστρωμάτων συσσωρευμένων λιπιδίων από τους επηρεαζόμενους ιστούς και έχει παρατηρηθεί σε προηγούμενες κλινικές μελέτες για το sebelipase alfa. Η συνεχιζόμενη μακροχρόνια θεραπεία με το sebelipase alfa οδήγησε σε βελτίωση του λιπιδικού προφίλ στον ορό, με μέσες μεταβολές από την έναρξη έως την εβδομάδα 144 στην LDL-C, τα τριγλυκερίδια και τη μη HDL-C της τάξης των -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl και -63,7 mg/dl, αντίστοιχα, και μέσες ποσοστιαίες μεταβολές της τάξης του -31,2%, -19,1% και -30,3%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε αύξηση στα επίπεδα της HDL-C, με μέση αύξηση από την έναρξη έως την εβδομάδα 144 της τάξης των 10,2 mg/dl και μέση ποσοστιαία αύξηση 39,7%.

Δεδομένα βιοψιών ήπατος σε πληθυσμό παιδιών και ενηλίκων

Η βιοψία ήπατος είναι η αποδεκτή πρότυπη μέθοδος για την ιστολογική αξιολόγηση της ενεργότητας της ηπατοπάθειας και της ίνωσης, παρά τους περιορισμούς, όπως η δειγματοληπτική μεταβλητότητα, οι δυνητικές επιπλοκές μιας επεμβατικής τεχνικής και η υποκειμενική βαθμολόγηση.

Βιοψίες ήπατος από 59 ασθενείς που είχαν ενταχθεί στις μελέτες LAL-CL02 και LAL-CL06 αξιολογήθηκαν από έναν ανεξάρτητο παθολογοανατόμο σε κεντρικό εργαστήριο, στον οποίο δεν είχε γνωστοποιηθεί το χρονικό σημείο της αξιολόγησης και η θεραπεία που χορηγήθηκε. Όλες οι βιοψίες αξιολογήθηκαν ημιποσοτικά όσον αφορά τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, όπως η βαθμολογία ίνωσης κατά Ishak, η πυλαία φλεγμονή, η λοβιακή φλεγμονή, η μακροφυσαλιδώδης στεάτωση και η μικροφυσαλιδώδης στεάτωση. Χρησιμοποιήθηκε υπολογιστική μορφομετρία για την ποσοτικοποίηση του ποσοστού στεάτωσης, των ινοπαραγωγών κυττάρων, του κολλαγόνου και των μακροφάγων.

Οι βιοψίες ήπατος ήταν αξιολογήσιμες για βαθμολογίες ίνωσης κατά Ishak για 59 ασθενείς κατά την έναρξη και για 38 ασθενείς τον μήνα 12 (δηλαδή μετά από 12 μήνες έκθεσης στο sebelipase alfa). Υπήρχαν 36 ασθενείς που είχαν βαθμολογίες Ishak τόσο στην έναρξη όσο και τον μήνα 12.

Κατά την έναρξη, 3 από τους 59 ασθενείς (5%) είχαν βαθμολογία Ishak 0 (καθόλου ίνωση) και 15 (25%) ασθενείς είχαν βαθμολογία Ishak 6, υποδεικνύοντας εγκατεστημένη ή προχωρημένη κίρρωση. Οι βαθμολογίες Ishak βελτιώθηκαν έως τον μήνα 12, όταν 9 από τους 38 ασθενείς (24%) είχαν βαθμολογία Ishak 0 και 7 ασθενείς (18%) είχαν βαθμολογία Ishak 6. Συνολικά, 31 από τους 36 ασθενείς (86,1%) είχαν βαθμολογίες Ishak που είχαν βελτιωθεί ή δεν εξελίχθηκαν στον μήνα 12. Υπήρχαν 10 ασθενείς (28%) με μείωση ≥ 2 βαθμών στις βαθμολογίες Ishak από την έναρξη έως τον μήνα 12, συμπεριλαμβανομένων μεταβολών από το στάδιο 2 στο στάδιο 0, από το στάδιο 3 στα στάδια 1 και 0, από το στάδιο 5 στο στάδιο 0 (μείωση > 3 βαθμών), και από το στάδιο 6 στα στάδια 4 και 3. Γενικά, αυτοί οι 10 ασθενείς με μείωση ≥ 2 βαθμών στις βαθμολογίες σταδίων κατά Ishak είχαν επίσης σημαντικές βελτιώσεις σε άλλες σχετιζόμενες με τη μελέτη αξιολογήσεις, όπως μείωση στην ALT, την LDL-C, την HDL-C και τη μη HDL-C για το ίδιο χρονικό διάστημα.

Με βάση τα κριτήρια καταλληλότητας, οι ασθενείς στη μελέτη LAL-CL06 αναμενόταν γενικά να έχουν μεγαλύτερη κίρρωση και πιο δυσίατη νόσο σε σχέση με τους ασθενείς στη μελέτη LAL-CL02, λόγω πιο προχωρημένης ηπατοπάθειας κατά την έναρξη. Τα ευρήματα των βιοψιών ήπατος στις μελέτες LAL-CL02 και LAL-CL06 ήταν σύμφωνα μεταξύ των μελετών αυτών. Κατά την έναρξη, και

στις δύο μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών είχε μικροφυσαλιδώδη στεάτωση (57 από 59, 97%), συμπεριλαμβανομένων 45 από τους 59 ασθενείς (76%) με βαθμολογία 4 (κλίμακα 0-4, με τη βαριά μορφή να ορίζεται ως 4 και ισοδύναμη με > 66% συμμετοχή/αντικατάσταση των ηπατοκυττάρων), όπως αναμενόταν με την υποκείμενη νόσο. Τον μήνα 12, το ποσοστό των ασθενών με βαριάς μορφής μικροφυσαλιδώδη στεάτωση ήταν μειωμένο, με 17 από τους 38 ασθενείς (45%) να έχουν > 66% συμμετοχή/αντικατάσταση των ηπατοκυττάρων (βαθμολογία 4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ογδόντα οκτώ από τους 125 ασθενείς (70%) που έλαβαν sebelipase alfa στη διάρκεια κλινικών μελετών ανήκαν στο ηλικιακό εύρος των παιδιών και των εφήβων (από 1 μηνός έως 18 ετών) κατά τη στιγμή της πρώτης δόσης. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

Μητρώο ανεπάρκειας LAL

Οι επαγγελματίες ιατρικής περίθαλψης ενθαρρύνονται να συμμετέχουν και να εγγράφουν όλους τους ασθενείς με διάγνωση ανεπάρκειας LAL στο μητρώο ανεπάρκειας LAL.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του sebelipase alfa σε παιδιά και ενήλικες προσδιορίστηκε με ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού 102 ασθενών με ανεπάρκεια LAL, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες εγχύσεις sebelipase alfa σε 4 κλινικές μελέτες: LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 και LAL-CL06 (Πίνακας 4).

Οι προβλεπόμενες παράμετροι φαρμακοκινητικής και έκθεσης του sebelipase alfa από κλινικές δοκιμές παρατίθενται κατά ηλικιακή ομάδα στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Μέσες (SD) προβλεπόμενες παράμετροι φαρμακοκινητικής και έκθεσης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση sebelipase alfa 1 mg/kg σε ασθενείς με ανεπάρκεια LAL κατά ηλικιακή ομάδα

Παράμετρος	Ηλικία < 4 ετών (N = 5)	Ηλικία 4 έως < 12 ετών (N = 32)	Ηλικία 12 έως < 18 ετών (N = 34)	Ηλικία ≥ 18 ετών (N = 31)
CL (l/h)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/h)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V _c (l)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V _{ss} (l)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{½β} (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × h/ml)	521 (174)	1.410 (774)	1.610 (658)	2.060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Σημείωση: Οι εκτιμήσεις προέρχονται από δεδομένα από τις μελέτες LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 και LAL-CL06.

AUC_{ss} = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στον ορό σε συνάρτηση με τον χρόνο, σε σταθερή κατάσταση, CL = κάθαρση, C_{max,ss} = μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στον ορό υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης, PK = φαρμακοκινητική, Q = περιφερική κάθαρση, t_{½β} = χρόνος ημίσειας ζωής τελικής φάσης αποβολής, V_c = όγκος κατανομής κεντρικού διαμερίσματος, V_{ss} = όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με τη γραμμικότητα της φαρμακοκινητικής του sebelipase alfa λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε υψηλότερη έκθεση. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση φαρμάκου μετά από χορήγηση δόσης 1 mg/kg ή 3 mg/kg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα, αν και οι παρατηρήσεις για τη συσσώρευση του φαρμάκου στα 3 mg/kg κάθε δεύτερη εβδομάδα βασίζονται σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Με βάση τη σχετικά ταχεία κάθαρση του φαρμάκου, δεν αναμένεται συσσώρευση μετά από χορήγηση δόσης μία φορά εβδομαδιαίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Στη διάρκεια της ανάλυσης συμμεταβλητών του μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού για το sebelipase alfa, διαπιστώθηκε ότι η ηλικία, το φύλο και η ωρίμανση των ενζύμων δεν ασκούν σημαντική επιρροή στις τιμές CL (κάθαρση φαρμάκου) και V_c (όγκος κατανομής κεντρικού διαμερίσματος) του sebelipase alfa. Το σωματικό βάρος και η επιφάνεια σώματος είναι σημαντικές συμμεταβλητές για τη CL. Το sebelipase alfa δεν έχει διερευνηθεί σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 4 ετών ή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική του sebelipase alfa σε εθνοτικές ομάδες εκτός της Καυκάσιας φυλής.

Το sebelipase alfa είναι μια πρωτεΐνη και αναμένεται ότι διασπάται μεταβολικά μέσω της υδρόλυσης πεπτιδίων. Κατά συνέπεια, η διαταραγμένη λειτουργία του ήπατος αναμένεται ότι δεν θα επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του sebelipase alfa. Υπάρχει έλλειψη δεδομένων σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Η αποβολή του sebelipase alfa μέσω των νεφρών θεωρείται μια ήσσονος σημασίας οδός κάθαρσης. Υπάρχει έλλειψη δεδομένων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει το ενδεχόμενο ανάπτυξης ανοσογονικότητας (βλ. παράγραφο 4.8).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους, ή γονιμότητας, εμβryo-νεογνικής και περι- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια. Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε νεαρούς πιθήκους cynomolgus έδειξαν απουσία τοξικότητας σε δόσεις έως 3 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης δόσης σε βρέφη και 10 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης δόσης σε ενήλικες/παιδιά. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης αρουραίων και κουνελιών σε δόσεις έως και τουλάχιστον 10 φορές ανώτερες της δόσης που συνιστάται για ενήλικες/παιδιά και σε μελέτες γονιμότητας και περι- μεταγεννητικής ανάπτυξης αρουραίων σε δόσεις έως και 10 φορές ανώτερες της συνιστώμενης δόσης για ενήλικες/παιδιά.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την εκτίμηση της πιθανότητας μεταλλαξιγένεσης και της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του sebelipase alfa.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο
Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
Λευκωματίνη ανθρώπινου ορού
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: 2 χρόνια.

Μετά την αραίωση: Η χημική και φυσική σταθερότητα στη διάρκεια της χρήσης έχει καταδειχθεί έως και για 24 ώρες σε θερμοκρασίες από 2 °C έως 8 °C, ή έως και για 12 ώρες σε θερμοκρασίες κάτω από 25 °C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το αραιωμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης στη διάρκεια της χρήσης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή τις 12 ώρες σε θερμοκρασία κάτω από 25 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες ασηπτικές συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο (Τύπου I) με σιλικονούχο ελαστικό πώμα βουτυλίου και σφράγιση αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι που περιέχει 10 ml πυκνού σκευάσματος.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο του KANUMA προορίζεται μόνο για μία χρήση. Το KANUMA πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σετ έγχυσης χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμωσης που διαθέτει ενσωματωμένο φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμωσης 0,2 μm με εμβαδόν επιφάνειας μεγαλύτερο από 4,5 cm², εφόσον διατίθεται, προκειμένου να αποτρέπεται η απόφραξη του φίλτρου.

Προετοιμασία έγχυσης του sebelipase alfa

Το KANUMA θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τα παρακάτω βήματα. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική.

- α. Θα πρέπει να προσδιορίσετε τον αριθμό των φιαλιδίων που πρόκειται να αραιωθούν για έγχυση με βάση το βάρος του ασθενούς και τη συνταγογραφημένη δόση.
- β. Συνιστάται να αφήνετε τα φιαλίδια KANUMA να φθάνουν μια θερμοκρασία μεταξύ 15 και 25 °C) πριν από την αραίωση, ώστε να ελαχιστοποιείτε την πιθανότητα σχηματισμού σωματιδίων πρωτεΐνης sebelipase alfa στο διάλυμα. Τα φιαλίδια δεν θα πρέπει να παραμένουν εκτός ψυγείου για περισσότερο από 24 ώρες πριν από την αραίωση για έγχυση. Τα φιαλίδια δεν θα πρέπει να ψύχονται, να θερμαίνονται ή να τοποθετούνται σε φούρνο μικροκυμάτων και θα πρέπει να προστατεύονται από το φως.
- γ. Δεν πρέπει να ανακινείτε τα φιαλίδια. Πριν από την αραίωση, θα πρέπει να ελέγχετε οπτικά το πυκνό διάλυμα των φιαλιδίων. Το πυκνό διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά αδιαφανές, άχρωμο έως ελαφρά έγχρωμο (κίτρινο). Λόγω της πρωτεϊνούχου φύσης του φαρμακευτικού προϊόντος, ενδέχεται να εμφανιστεί ελαφρά κροκίδωση (π.χ. λεπτές ημιδιαφανείς ίνες) στο πυκνό διάλυμα του φιαλιδίου το οποίο είναι αποδεκτό για χρήση.
- δ. Μη χρησιμοποιείτε το πυκνό διάλυμα εάν είναι θολό ή εάν περιέχει ξένη σωματιδιακή ύλη.
- ε. Θα πρέπει να αντλήσετε αργά έως 10 ml πυκνού διαλύματος από κάθε φιαλίδιο και να το αραιώσετε με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Ανατρέξτε στον

Πίνακα 5 για τους συνιστώμενους συνολικούς όγκους έγχυσης ανά εύρος βάρους. Το διάλυμα πρέπει να αναμειγνύεται απαλά και να μην ανακινείται.

Πίνακας 5: Συνιστώμενοι όγκοι έγχυσης*

Εύρος βάρους (kg)	Δόση 1 mg/kg	Δόση 3 mg/kg	Δόση 5 mg/kg**
	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)
1-2,9	4	8	12
3-5,9	6	12	20
6-10,9	10	25	50
11-24,9	25	50	150
25-49,9	50	100	250
50-99,9	100	250	500
100-120,9	250	500	600

* Ο όγκος έγχυσης πρέπει να βασίζεται στη συνταγογραφημένη δόση και πρέπει να παρασκευάζεται με τελική συγκέντρωση sebelipase alfa μεταξύ 0,1-1,5 mg/ml.

** Για ασθενείς με ανεπάρκεια LAL που εμφανίζεται εντός των πρώτων 6 μηνών ζωής και οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν βέλτιστη κλινική ανταπόκριση με δόση 3 mg/kg.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1033/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Αυγούστου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Απριλίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Kanuma σε κάθε κράτος μέλος, ο Κατόχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιεσδήποτε άλλες πτυχές του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό υλικό έχει στόχο να ενθαρρύνει τους επαγγελματίες ιατρικής περίθαλψης να εγγράφουν ασθενείς στο μητρώο προοπτικής νόσου και κλινικής έκβασης ασθενών με ανεπάρκεια λυσοσωμικής όξινης λιπάσης (LAL) ώστε να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Kanuma (Μητρώο ανεπάρκειας LAL), με ιδιαίτερη προσοχή στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που συμπεριλαμβάνουν αναφυλαξία και ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA), οι οποίες επηρεάζουν την απόκριση στο φάρμακο.

Ο ΚΑΚ οφείλει να διασφαλίσει ότι, σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο θα κυκλοφορήσει το Kanuma, όλοι οι επαγγελματίες ιατρικής περίθαλψης που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Kanuma θα έχουν πρόσβαση στο εκπαιδευτικό υλικό. Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού θα πρέπει να περιέχει:

- Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος
- Οδηγίες για επαγγελματίες ιατρικής περίθαλψης

Οι οδηγίες για επαγγελματίες ιατρικής περίθαλψης θα πρέπει να περιέχουν τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

- Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για τον κίνδυνο υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας ή της ανάπτυξης ADA, με ειδική αναφορά στα συμπτώματα, το χρόνο εμφάνισης και τη σοβαρότητα.
- Πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης ασθενών που εμφανίζουν αντιδράσεις σοβαρής υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας.
- Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο παρακολούθησης για δυνητική ανάπτυξη ADA μετά την έναρξη της θεραπείας με Kanuma, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν Kanuma και οι οποίοι εμφανίζουν κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή πιθανή απώλεια της κλινικής απόκρισης.
- Ενημέρωση προς τους επαγγελματίες ιατρικής περίθαλψης ότι ο ΚΑΚ είναι υπεύθυνος για την παροχή της εξέτασης για την παρακολούθηση των ασθενών που παρουσιάζουν ADA, συμπεριλαμβανομένων των τρόπων που μπορεί να ζητηθεί η εξέταση.
- Πληροφορίες για το διαρκές Μητρώο ανεπάρκειας LAL, συμπεριλαμβανομένης της σημασίας εγγραφής ασθενών, καθώς και των ατόμων που δεν λαμβάνουν Kanuma, και για τους τρόπους συμμετοχής.

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Μητρώο ανεπάρκειας LAL: Μη παρεμβατικό, πολυκεντρικό, μητρώο προοπτικής νόσου και κλινικής έκβασης ασθενών με ανεπάρκεια λυσοσωμικής όξινης λιπάσης για περαιτέρω κατανόηση της νόσου, της προόδου της και οποιωνδήποτε συσχετιζόμενων επιπλοκών, και για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας (κανονικοποίηση της ηπατικής λειτουργίας) και ασφάλειας του Kanuma (ειδικά αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν αναφυλαξία και ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του φαρμάκου που επηρεάζουν δυνητικά την απόκριση στο φάρμακο) σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο.	Αναμένονται ενδιάμεσες εκθέσεις ανά 2 έτη. Η τελική έκθεση της μελέτης αναμένεται τον Ιανουάριο 2027

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KANUMA 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
sebelipase alfa

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml του πυκνού διαλύματος περιέχει 2 mg sebelipase alfa. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg
sebelipase alfa σε 10 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

Κιτρικό νάτριο

Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ

Λευκωματίνη ανθρώπινου ορού

Υδωρ για ενέσιμα

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο των 10 ml

20 mg/10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μία χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Μην ανακινείτε.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1033/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ 10 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

KANUMA 2 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
sebelipase alfa
ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

KANUMA 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση sebelipase alfa

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε εσείς ή το παιδί σας. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το KANUMA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το KANUMA
3. Πώς χορηγείται το KANUMA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το KANUMA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το KANUMA και ποια είναι η χρήση του

Το KANUMA περιέχει τη δραστική ουσία sebelipase alfa. Το sebelipase alfa είναι παρόμοιο με το φυσικό ένζυμο λυσοσωμικής όξινης λιπάσης (LAL), το οποίο χρησιμοποιείται από τον οργανισμό για τη διάσπαση των λιπαρών. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών όλων των ηλικιών, οι οποίοι πάσχουν από ανεπάρκεια λυσοσωμικής όξινης λιπάσης (ανεπάρκεια LAL).

Η ανεπάρκεια LAL είναι μια γενετική νόσος που προκαλεί ηπατοπάθεια, υψηλή χοληστερόλη αίματος και άλλες επιπλοκές λόγω της συσσώρευσης συγκεκριμένων τύπων λιπών (εστέρων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων).

Πώς δρα το KANUMA

Αυτό το φάρμακο είναι μια θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης. Αυτό σημαίνει ότι υποκαθιστά το ελλείπον ή ελαττωματικό ένζυμο LAL σε ασθενείς με ανεπάρκεια LAL. Αυτό το φάρμακο δρα μειώνοντας τη συσσώρευση λίπους που προκαλεί ιατρικές επιπλοκές, όπως ανεπαρκή ανάπτυξη, βλάβες του ήπατος και επιπλοκές της καρδιάς. Επίσης βελτιώνει τα επίπεδα λιπαρών του αίματος, όπως τα αυξημένα επίπεδα LDL (κακή χοληστερόλη) και τριγλυκεριδίων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το KANUMA

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί KANUMA

- Σε περίπτωση που εσείς ή το παιδί σας έχετε εκδηλώσει απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις στο sebelipase alfa, οι οποίες δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν όταν εσείς ή το παιδί σας λάβετε ξανά το φάρμακο ή στο αβγό ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Εάν λαμβάνετε KANUMA, εσείς ή το παιδί σας μπορεί να εμφανίσετε μια παρενέργεια στη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου ή σε διάστημα λίγων ωρών μετά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4). Αυτή η παρενέργεια είναι γνωστή ως αντίδραση στην έγχυση, η οποία μπορεί μερικές φορές να είναι σοβαρή και μπορεί να περιλαμβάνει αλλεργική αντίδραση η οποία θα μπορούσε να είναι απειλητική για τη ζωή και να απαιτήσει θεραπευτική αγωγή. Την πρώτη φορά που θα χορηγηθεί το KANUMA σε εσάς ή στο παιδί σας θα πρέπει να σας επιτηρεί επαγγελματίας υγείας για 1 ώρα ώστε να παρακολουθεί για τυχόν εμφάνιση συμπτωμάτων αντίδρασης στην έγχυση. **Εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε μια τέτοια σοβαρή αντίδραση κατά την έγχυση, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.** Εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε αντίδραση κατά την έγχυση, μπορεί να δοθούν σε εσάς ή το παιδί σας πρόσθετα φάρμακα για να αντιμετωπίσετε ή να αποτρέψετε μελλοντικές αντιδράσεις. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να περιλαμβάνουν αντιισταμινικά, αντιπυρετικά φάρμακα και/ή κορτικοστεροειδή (έναν τύπο αντιφλεγμονωδών φαρμάκων). Εάν η αντίδραση κατά την έγχυση είναι σοβαρή, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει την έγχυση του KANUMA και να ξεκινήσει να χορηγεί σε εσάς ή το παιδί σας κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί ανάπτυξη πρωτεϊνών κατά του KANUMA στο αίμα, οι οποίες ονομάζονται και αντισώματα κατά του φαρμάκου. Εάν παρουσιάσετε μειωμένη αποτελεσματικότητα του KANUMA, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να περιέχει πρωτεΐνες αβγού. Εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε αλλεργία στο αβγό ή ιστορικό αλλεργιών στο αβγό, ενημερώστε το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας (ανατρέξτε στην παράγραφο **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί KANUMA**).

Άλλα φάρμακα και KANUMA

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη χρήση του sebelipase alfa σε έγκυες γυναίκες. Ως μέτρο προφύλαξης, δεν πρέπει να λαμβάνετε το KANUMA εάν είστε έγκυος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το sebelipase alfa απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε τον θηλασμό ή θα διακόψετε τη λήψη του KANUMA, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του KANUMA για τη μητέρα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το KANUMA ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του sebelipase alfa περιλαμβάνουν ζάλη, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το KANUMA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό, όταν αραιωθεί με διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ενδοφλέβια χορήγηση, περιέχει 33 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) στη συνιστώμενη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,7% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα. Ενημερώστε τον γιατρό εάν εσείς ή το παιδί σας ακολουθείτε διαιτολόγιο με ελεγχόμενο νάτριο.

3. Πώς χορηγείται το KANUMA

Η δόση που λαμβάνετε εσείς ή το παιδί σας εξαρτάται από το σωματικό βάρος.

Βρέφη (< 6 μηνών)

Για ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα της νόσου όταν είναι βρέφη, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg/kg ή 3 mg/kg μία φορά εβδομαδιαίως. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης με βάση το πόσο καλά ανταποκρίνεται το παιδί σας στη θεραπεία.

Παιδιά και ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 1 mg ανά κιλό βάρους σώματος μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα μέσω στάλαξης σε φλέβα. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης με βάση το πόσο καλά εσείς ή το παιδί σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία.

Κάθε έγχυση θα διαρκεί 1 έως 2 ώρες περίπου. Εσείς ή το παιδί σας μπορεί να παρακολουθείτε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας για μία επιπλέον ώρα μετά την έγχυση. Το KANUMA θα πρέπει να ξεκινά σε όσο το δυνατόν πιο νεαρή ηλικία και προορίζεται για μακροχρόνια χρήση.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας χορηγήσει σε εσάς ή το παιδί σας το KANUMA με έγχυση σε μία φλέβα. Το φάρμακο πρέπει να αραιώνεται πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου στους ασθενείς ή λίγο αργότερα (αντιδράσεις στην έγχυση). Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν αλλεργική αντίδραση (εμφανίζονται πολύ συχνά [μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα] σε βρέφη κάτω των 6 μηνών, ή συνήθως [μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα] σε παιδιά και ενήλικες) με συμπτώματα όπως δυσκολία στην αναπνοή, ταχεία αναπνοή, ταχυκαρδία, δυσφορία στο θώρακα, ήπιο οίδημα των βλεφάρων, κόκκινα μάτια, ρινόρροια, εξάψεις, κνίδωση, φαγούρα, διάρροια, ωχρότητα, συριγμός, χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα, κοκκίνισμα του δέρματος και ευερεθιστότητα. **Εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε τέτοιου είδους συμπτώματα, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.** Εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε αντίδραση κατά την έγχυση, μπορεί να δοθούν σε εσάς ή το παιδί σας πρόσθετα φάρμακα για να αντιμετωπίσετε ή να αποτρέψετε μελλοντικές αντιδράσεις. Εάν η αντίδραση κατά την έγχυση είναι σοβαρή, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει την έγχυση του KANUMA στη φλέβα και να ξεκινήσει να χορηγεί κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε βρέφη (1 έως 6 μηνών) είναι:

Υπερευαισθησία (ευερεθιστότητα, διέγερση, εμετός, κνίδωση, έκζεμα, κνησμός, ωχρότητα και υπερευαισθησία σε φάρμακο), βαριάς μορφής αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτικές αντιδράσεις)

Πρήξιμο των βλεφάρων

Ταχυκαρδία

Δυσκολία στην αναπνοή

Διάρροια, εμετός

Εξάνθημα, διογκωμένο εξάνθημα

Πυρετός

Μειωμένο επίπεδο οξυγόνου στο αίμα, αυξημένη αρτηριακή πίεση, ταχεία αναπνοή, ανάπτυξη πρωτεϊνών στο αίμα

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν 1 στα 10 άτομα ή περισσότερα) ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε παιδιά και εφήβους (4 έως 18 ετών) και ενήλικες είναι:

Υπερευαισθησία (ρίγη, έκζεμα, λαρυγγικό οίδημα, ναυτία, κνησμός και κνίδωση)

Ζάλη
Στομαχικός πόνος, διάρροια
Κόπωση, πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε παιδιά και εφήβους (4 έως 18 ετών) και ενήλικες είναι:

Βαριάς μορφής αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση)
Ταχυκαρδία
Κοκκίνισμα του δέρματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση
Λαχάνιασμα
Φούσκωμα στο στομάχι
Εξάνθημα, κόκκινο πρησμένο δέρμα
Δυσφορία στον θώρακα, αντίδραση στο σημείο έγχυσης

Η συχνότητα, ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά είναι παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το KANUMA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά τη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C). Μην καταψύχετε. Μην ανακινείτε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για αραιωμένα διαλύματα, συνιστάται άμεση χρήση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να αποθηκευτεί έως και για 24 ώρες σε θερμοκρασία από 2 °C έως 8 °C ή έως και για 12 ώρες σε θερμοκρασία κάτω από τους 25 °C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το KANUMA

- Η δραστική ουσία είναι το sebelipase alfa. Κάθε ml πυκνού σκευάσματος περιέχει 2 mg sebelipase alfa. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg sebelipase alfa σε 10 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό νάτριο (βλ. παράγραφο 2, κάτω από «το KANUMA περιέχει νάτριο»), μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, λευκωματίνη ανθρώπινου ορού και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του KANUMA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το KANUMA παρέχεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα). Είναι διάλυμα διαυγές έως ελαφρά αδιαφανές και άχρωμο έως ελαφρά έγχρωμο.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο που περιέχει 10 ml πυκνού διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Κάθε φιαλίδιο του KANUMA προορίζεται μόνο για μία χρήση. Το KANUMA πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση με χρήση άσηπτης τεχνικής. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σετ έγχυσης χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμησης που διαθέτει ενσωματωμένο φίλτρο χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμησης 0,2 µm με εμβαδόν επιφάνειας μεγαλύτερο από 4,5 cm², εφόσον διατίθεται, προκειμένου να αποτρέπεται η απόφραξη του φίλτρου.

Προετοιμασία της έγχυσης sebelipase alfa

Το KANUMA θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τα παρακάτω βήματα. Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική.

- α. Θα πρέπει να προσδιορίσετε τον αριθμό των φιαλιδίων που πρόκειται να αραιωθούν για έγχυση με βάση το βάρος του ασθενούς και τη συνταγογραφημένη δόση.
- β. Συνιστάται να αφήνετε τα φιαλίδια KANUMA να φθάνουν σε θερμοκρασία μεταξύ 15 °C και 25 °C πριν από την αραιώση ώστε να ελαχιστοποιείτε την πιθανότητα σχηματισμού σωματιδίων πρωτεΐνης sebelipase alfa στο διάλυμα. Δεν θα πρέπει να αφήνετε τα φιαλίδια εκτός ψυγείου περισσότερο από 24 ώρες πριν από την αραιώση για έγχυση. Τα φιαλίδια δεν πρέπει να ψύχονται, να θερμαίνονται ή να τοποθετούνται σε φούρνο μικροκυμάτων και θα πρέπει να προστατεύονται από το φως.
- γ. Δεν πρέπει να ανακινείτε τα φιαλίδια. Πριν από την αραιώση, θα πρέπει να ελέγξετε οπτικά το πυκνό διάλυμα των φιαλιδίων. Το πυκνό διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά αδιαφανές, άχρωμο έως ελαφρά έγχρωμο (κίτρινο). Λόγω της πρωτεϊνούχου φύσης του φαρμακευτικού προϊόντος ενδέχεται να εμφανίζεται ελαφρά κροκίδωση (π.χ. λεπτές ημιδιαφανείς ίνες) στο πυκνό διάλυμα του φιαλιδίου το οποίο είναι αποδεκτό για χρήση.
- δ. Μη χρησιμοποιείτε το πυκνό διάλυμα εάν είναι θολό ή εάν περιέχει ξένη σωματιδιακή ύλη.
- ε. Θα πρέπει να αντλήσετε αργά έως 10 ml του πυκνού διαλύματος από κάθε φιαλίδιο και να το αραιώσετε με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 για τους συνιστώμενους συνολικούς όγκους έγχυσης ανά εύρος βάρους. Το διάλυμα θα πρέπει να αναμειγνύεται απαλά και να μην ανακινείται.

Πίνακας 1: Συνιστώμενοι όγκοι έγχυσης*

Εύρος βάρους (kg)	Δόση 1 mg/kg	Δόση 3 mg/kg	Δόση 5 mg/kg**
	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)
1-2,9	4	8	12
3-5,9	6	12	20
6-10,9	10	25	50
11-24,9	25	50	150
25-49,9	50	100	250
50-99,9	100	250	500
100-120,9	250	500	600

* Ο όγκος έγχυσης πρέπει να βασίζεται στη συνταγογραφημένη δόση και πρέπει να παρασκευάζεται με τελική συγκέντρωση sebelipase alfa μεταξύ 0,1-1,5 mg/ml.

** Για ασθενείς με ανεπάρκεια LAL που εμφανίζεται εντός των πρώτων 6 μηνών ζωής και οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν βέλτιστη κλινική ανταπόκριση με δόση 3 mg/kg.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.