

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

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

KANUMA 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje sebelipasum alfa\* 2 mg.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje sebelipasum alfa 20 mg.

\*produkovanou ve vaječném bílku transgenního kura (*Gallus*) technologií rekombinantní DNA (rDNA).

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 33 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě zbarvený roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

### Dávkování

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

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

### *Pacienti s rychle progredujícím deficitem LAL během prvních 6 měsíců života*

Doporučená výchozí dávka u kojenců (< 6 měsíců věku) s rychle progredujícím deficitem LAL je v závislosti na klinickém stavu pacienta buď 1 mg/kg nebo 3 mg/kg, podávaná jako intravenózní infuze jednou týdně. Vyšší počáteční dávku 3 mg/kg je třeba zvážit na základě závažnosti onemocnění a rychlé progresse onemocnění.

Eskalace dávky se má zvážit na základě suboptimální odpovědi na klinická a biochemická kritéria, zahrnující například špatný růst (zejména obvod horní části paže, MUAC), zhoršující se biochemické markery (např. jaterní aminotransferázy, ferritin, C-reaktivní protein a koagulační parametry), perzistentní nebo zhoršující se organomegalii, zvýšenou frekvenci souběžně probíhajících infekcí a přetrvávající zhoršování dalších příznaků (např. gastrointestinálních příznaků):

- v případě suboptimální klinické odpovědi se má zvážit eskalace dávky na 3 mg/kg;
- v případě perzistentní suboptimální klinické odpovědi se má zvážit další eskalace dávky až na 5 mg/kg.

Další úpravy dávky, jako je například snížení dávky nebo prodloužení intervalu mezi dávkami, lze provést individuálně na základě dosažení a udržení léčebných cílů. V rámci klinických studií bylo hodnoceno dávkování v rozmezí 0,35 až 5 mg/kg jednou týdně, přičemž jednomu pacientovi byla podávána vyšší dávka 7,5 mg/kg jednou týdně. Dávky vyšší než 7,5 mg/kg nebyly hodnoceny.

### *Pediatři a dospělí pacienti s deficitem LAL*

Doporučená dávka u dětí a dospělých, u nichž není přítomen rychle progredující deficit LAL před dosažením 6 měsíců věku, je 1 mg/kg podávaná jako intravenózní infuze jednou za dva týdny. Na základě suboptimální odpovědi na klinická a biochemická kritéria zahrnující např. pomalý růst, přetrvávající nebo zhoršující se biochemické markery [např. parametry poškození jater (ALT, AST), parametry metabolismu lipidů (TC, LDL-C, HDL-C, TG), přetrvávající nebo zhoršující se organomegalii a přetrvávající zhoršování dalších příznaků (např. gastrointestinálních příznaků)], se má zvážit eskalace dávky na 3 mg/kg jednou za dva týdny.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky na základě současných znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky sebelipázy alfa (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky na základě současných znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky sebelipázy alfa (viz bod 5.2).

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

Bezpečnost a účinnost sebelipázy alfa u pacientů starších 65 let nebyly hodnoceny a nelze pro ně doporučit žádné alternativní režimy dávkování (viz bod 5.1).

#### *Pacienti s nadváhou*

Bezpečnost a účinnost sebelipázy alfa u pacientů s nadváhou nebyly důkladně hodnoceny, a proto v současnosti nelze pro tyto pacienty doporučit alternativní režimy dávkování.

### *Pediatrická populace*

Podávání sebelipázy alfa kojencům s potvrzeným multiorganovým selháním se má provádět na základě úvahy ošetřujícího lékaře.

### Způsob podání

Přípravek KANUMA je určen pouze k intravenóznímu (i.v.) podání.

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

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

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

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je třeba přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe

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

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

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

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

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

#### Imunogenita

Stejně jako u všech léčebných proteinů, i zde existuje možnost imunogenity. V rámci klinického programu podávání sebelipázy alfa se u pacientů rutinně testovaly protilátky proti léčivu sebelipáze alfa (ADA) s cílem určit imunogenní potenciál sebelipázy alfa. U pacientů, kteří byli pozitivně testováni na ADA, byla testována také inhibiční aktivita protilátek. Inhibiční aktivita byla detekována v určitých časových okamžicích po výchozím stavu v klinických studiích (viz bod 4.8). Obecně nelze učinit závěr ohledně vztahu mezi vývojem ADA/NAb (neutralizujících protilátek) a souvisejícími hypersenzitivními reakcemi či suboptimální klinickou odpovědí.

V rámci klinických studií se u 3 pacientů s homozygotní delecí mající vliv na obě alely genů, lysozomální kyselá lipáza A [LIPA] a cholesterol-25-hydroxylázy, vyvinula inhibiční aktivita protilátek spojená se suboptimální klinickou odpovědí. Tito pacienti podstoupili buď imunomodulační terapii samotnou, nebo v kombinaci s transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT) nebo transplantací kostní dřeně (BMT), což vedlo ke zlepšení klinické odpovědi na sebelipázu alfa.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 33 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 1,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Je podáván v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (viz bod 6.6). Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

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

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

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

##### Těhotenství

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

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

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

Přípravek KANUMA může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při použití sebelipázy alfa byly hlášeny nežádoucí účinky, jako například závrať, které by mohly mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Údaje popsané níže odrážejí expozici sebelipáze alfa u 125 pacientů, kterým bylo v klinických studiích (viz bod 5.1) podáváno 0,35 mg/kg jednou za dva týdny až 7,5 mg/kg jednou týdně, přičemž léčba trvala 1 den až 60,5 měsíce (5 let).

Ze 106 dětí a dospělých zařazených do klinických studií byla 102 (96,2 %) z nich podávána sebelipáza alfa v dávkovacím režimu 1 mg/kg jednou za dva týdny s mediánem trvání expozice 33 měsíců (6 až 59 měsíců). Medián trvání expozice u 19 kojenců zařazených do klinických studií činil 35,5 měsíce (1 den až 60 měsíců).

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, které se projeví u 4 % pacientů v klinických studiích, byly známky a příznaky odpovídající anafylaxi. Známky a příznaky zahrnovaly hrudní diskomfort, konjunktivální hyperémii, dyspnoe, hyperémii, edém očních víček, rinorheu, závažnou respirační tíseň, tachykardii, zrychlené dýchání, podrážděnost, zrudnutí, pruritus, urtikárii, stridor, hypoxii, bledost a průjem.

## Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje v tabulce 1 popisují nežádoucí účinky hlášené u kojenců, kterým byla podávána sebelipáza alfa v klinických studiích. Údaje v tabulce 2 popisují nežádoucí účinky hlášené u dětí a dospělých, kterým byla podávána sebelipáza alfa v klinických studiích.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (*system organ class*, SOC) a frekvence. Používají se následující termíny a frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u kojenců, kterým byla podávána sebelipáza alfa (n = 19 pacientů)**

Třída orgánových systémů MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita <sup>a</sup> Anafylaktická reakce <sup>b</sup>	Velmi časté
Poruchy oka	Edém očních víček	Velmi časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Respirační tíseň	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Průjem	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Makulopapulární vyrážka	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie Hypertermie	Velmi časté
Vyšetření	Přítomnost protilátek specifických pro daný lék Zvýšená tělesná teplota Snížená saturace kyslíkem Zvýšený krevní tlak Zvýšená tepová frekvence Zvýšená dechová frekvence	Velmi časté

<sup>a</sup> Může zahrnovat: podrážděnost, neklid, zvracení, urtikárii, ekzém, pruritus, bledost a přecitlivělost na lék.

<sup>b</sup> Vyskytla se u 3 kojenců léčených v rámci klinických studií. Na základě preferovaného termínu „anafylaktická reakce“ a použití Sampsonových kritérií k identifikaci známek/příznaků odpovídajících anafylaxi.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u dětí a dospělých, kterým byla podávána sebelipáza alfa (n = 106 pacientů)**

Třída orgánových systémů MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita <sup>b</sup>	Velmi časté
	Anafylaktická reakce <sup>a</sup>	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Velmi časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté
Cévní poruchy	Hyperémie Hypotenze	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha Průjem	Velmi časté

	Abdominální distenze	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Papulární vyrážka	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Pyrexie	Velmi časté
	Hrudní dyskomfort Reakce v místě podání infuze <sup>c</sup>	Časté
Vyšetření	Zvýšená tělesná teplota	Časté

<sup>a</sup> Vyskytla se u 2 pacientů léčených v rámci klinických studií. Na základě preferovaného termínu „anafylaktická reakce“ a použití Sampsonových kritérií k identifikaci známek/příznaků odpovídajících anafylaxi.

<sup>b</sup> Může zahrnovat: zimnici, ekzém, laryngeální edém, nauzeu, pruritus, urtikárii.

<sup>c</sup> Zahrnuje: extravazaci v místě podání infuze, bolest v místě podání infuze a urtikárii v místě podání infuze.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Hypersenzitivita*

Pět ze 125 (4 %) pacientů léčených v klinických studiích sebelipázou alfa, včetně 3 z 19 (16 %) kojenců a 2 ze 106 (2 %) dětí a dospělých, mělo závažné známky a příznaky odpovídající anafylaxi na sebelipázu alfa. Anafylaxe se vyskytla během infuze a až 1 rok po zahájení léčby.

V klinických studiích mělo 59 ze 125 (47 %) pacientů léčených sebelipázou alfa, včetně 13 z 19 (68 %) kojenců a 46 ze 106 (43 %) dětí a dospělých, alespoň 1 hypersenzitivní reakci (vybráno za použití validovaného, předem stanoveného souboru podmínek seskupených k identifikaci potenciálních hypersenzitivních reakcí). Známky a příznaky buď odpovídající, nebo potenciálně související s hypersenzitivní reakcí, které se vyskytly u dvou či více pacientů, zahrnovaly bolest břicha, neklid, bronchospasmus, zimnici, průjem, edém očních víček, ekzém, otok obličeje, hypertenzi, podrážděnost, laryngeální edém, edém rtů, nauzeu, edém, bledost, pruritus, pyrexii/zvýšenou tělesnou teplotu, vyrážku, tachykardii, urtikárii a zvracení, ale nebyly na ně omezeny. Většina účinků nastala během infuze nebo do 4 hodin od jejího dokončení.

#### *Tranzitorní hyperlipidémie*

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

#### *Imunogenita*

Existuje možnost imunogenity (viz bod 4.4). U pacientů se vytvořily protilátky proti léčivu (ADA) sebelipáze alfa. Ve srovnání s dětmi a dospělými byl zvýšený výskyt pozitivita ADA pozorován u kojenců (10/19 pacientů).

Mezi 125 pacienty s deficitem LAL zařazenými do klinických studií bylo v určitém čase po zahájení léčby sebelipázou alfa 19 ze 125 (15,0 %) pacientů testováno pozitivně na protilátky proti léčivu (ADA) (9 dětí a dospělých a 10 kojenců). U dětí a dospělých s deficitem LAL byla pozitivita ADA přechodná se zpravidla nízkými titry ADA. U všech 10 kojenců byla pozorována perzistence pozitivita ADA a u 3 z 10 kojenců byla pozorována perzistence vysokých titrů ADA. 11 (58 %) z těchto 19 pacientů vykazovalo přítomnost inhibiční aktivity protilátek (NAb) v určitém čase po výchozím stavu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## 4.9 Předávkování

V klinických studiích byly zkoumány dávky sebelipázy alfa až do 7,5 mg/kg jednou týdně a po těchto vyšších dávkách nebyly odhaleny žádné specifické známky či příznaky. Informace o léčbě nežádoucích účinků viz body 4.4 a 4.8.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva; enzymy; ATC kód: A16AB14

#### Deficit lysozomální kyselé lipázy (LAL)

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

Deficit enzymatické aktivity LAL způsobuje lysozomální strádání cholesterylesterů a triacylglycerolů v různých buněčných populacích, orgánech a orgánových systémech, včetně hepatocytů a makrofágů. V játrech toto strádání vede k hepatomegalii, zvýšenému obsahu tuku v játrech, zvýšení aminotransferáz, což signalizuje chronické poškození jater, a k progresi do fibrózy, cirhózy a ke komplikacím terminálního stádia onemocnění jater. Ve slezině způsobuje deficit LAL splenomegalii, anémii a trombocytopenii. Akumulace lipidů ve stěně střeva způsobuje malabsorpci a poruchy růstu. Dyslipidémie je častá při zvýšeném obsahu cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) a triacylglycerolů a nízké koncentraci cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-C). Je spojena se zvýšeným obsahem jaterního tuku a elevací hodnot aminotransferáz. Kromě onemocnění jater mají pacienti s deficitem LAL zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění a zrychlenou aterosklerózu.

#### Mechanismus účinku

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

Sebelipáza alfa se váže na receptory na povrchu buněk prostřednictvím glykanů exprimovaných na proteinu a je následně internalizována do lysozomů. Sebelipáza alfa katalyzuje lysozomální hydrolyzu cholesterylesterů a triacylglycerolů na volný cholesterol, glycerol a volné mastné kyseliny. Náhrada aktivity enzymu LAL způsobuje snížení obsahu tuku v játrech a aminotransferáz a umožňuje metabolismus cholesterylesterů a triacylglycerolů v lysozomu, což vede ke snížení hladin LDL-C a non-HDL-C, triacylglycerolů a zvýšení hladiny HDL-C. Zlepšení růstu nastává v důsledku snížení substrátu ve střevu.

#### Klinické studie

##### *Kojenci s deficitem LAL*

##### Studie LAL-CL03

LAL-CL03 byla multicentrická, otevřená studie sebelipázy alfa s jedním ramenem u 9 pacientů ve věku do 24 měsíců s potvrzenou diagnózou deficitu LAL a s poruchou růstu s nástupem onemocnění před 6 měsíci věku. U pacientů se rovněž prudce rozvíjelo onemocnění jater a závažná hepatosplenomegalie. Medián věku pacientů v okamžiku zahájení dávkování činil 3 měsíce (rozmezí = 1 až 6 měsíců). Medián trvání expozice sebelipáze alfa činil 55,6 měsíce na pacienta

(rozmezí = 1 den až 60 měsíců). Pacientům byla podávána sebelipáza alfa v dávce 0,35 mg/kg jednou týdně po první 2 týdny a pak 1 mg/kg jednou týdně. Na základě klinické odpovědi byla u 6 pacientů provedena eskalace dávky na 3 mg/kg jednou týdně nejdříve za 1 měsíc a nejpozději 20 měsíců od zahájení léčby při 1 mg/kg jednou týdně. Dvěma z těchto 6 pacientů byla následně povolena další eskalace dávky na 5 mg/kg jednou týdně podle protokolu studie.

Účinnost byla hodnocena porovnáním míry přežití pacientů léčených sebelipázou alfa, kteří přežili 12 měsíců věku ve studii LAL-CL03, s historickou kohortou neléčených kojenců s deficitem LAL s podobnými klinickými charakteristikami. V LAL-CL03 přežilo 6 z 9 kojenců léčených sebelipázou alfa déle než 12 měsíců (67 %, 12měsíční přežití, 95% CI: 30 % až 93 %). Při pokračující léčbě do 48 měsíců věku zemřel 1 další pacient ve věku 15 měsíců. V historické kohortě přežilo 0 z 21 pacientů déle než 8 měsíců věku (0 %, 12měsíční přežití, 95% CI: 0 % až 16 %).

Sebelipáza alfa vedla ke zlepšením koncentrací alaninaminotransferázy (ALT) / aspartátaminotransferázy (AST) (naznačujícím pokles jaterního poškození) a k přírůstku tělesné hmotnosti; zlepšení byla zaznamenána během prvních několika týdnů léčby a byla udržena po celou dobu až do konce studie. Od výchozího stavu do 240. týdne (60. měsíc) došlo k průměrnému snížení ALT -43,5 U/l a AST -45,25 U/l. Od výchozího stavu do 240. týdne se průměrný percentil tělesné hmotnosti podle věku zlepšil z 12,74 % na 43,17 % a průměrné koncentrace sérového albuminu vzrostly z 26,9 g/l na 31,98 g/l. Eskalace dávky na 3 mg/kg jednou týdně byla spojena s dalšími zlepšeními přírůstku tělesné hmotnosti, lymfadenopatie a sérového albuminu.

#### Studie LAL-CL08

Studie LAL-CL08 byla multicentrická, otevřená studie sebelipázy alfa u 10kojenců ve věku ≤ 8 měsíců s potvrzenou diagnózou rychle progredujícího průběhu deficitu LAL vyžadujícího urgentní zásah, včetně, mimo jiné, výrazné abdominální distenze a hepatomegalie, poruchy růstu, narušení srážlivosti, těžké anémie, a/nebo se sourozencem s rychle progredujícím deficitem LAL.

Medián věku pacientů zařazených do studie v den jejich první infuze sebelipázy alfa činil 3 měsíce (rozmezí: 0,5 až 4 měsíce). Studii dokončilo osm (80 %) pacientů. Medián trvání expozice byl 34 měsíců (rozmezí: 1 až 37 měsíců). Studie byla předčasně ukončena u dvou (20 %) pacientů v důsledku smrti. Všem 10 pacientům byla podávána počáteční dávka 1 mg/kg jednou týdně. U 9 pacientů, kteří přežili 4. týden, byla provedena eskalace dávky na 3 mg/kg jednou týdně a u 7 z těchto pacientů byla provedena následná eskalace dávky na 5 mg/kg jednou týdně podle protokolu studie. U jednoho pacienta byla provedena další eskalace dávky na 7,5 mg/kg jednou týdně. U dvou pacientů byla dávka následně snížena po úspěšné transplantaci; jeden pacient podstoupil BMT a druhý pacient HSCT. Procenta (95% intervaly spolehlivosti [CI]) pacientů, kteří přežili do 12., 18., 24. a 36. měsíce věku, činila 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) resp. 75 % (34,9 %; 96,8 %). Dva pacienti byli ve věku < 36 měsíců v okamžiku dokončení studie a byli vyloučeni z analýzy pro přežití do 36 měsíců. V celé sledované populaci došlo ke snížení hladin AST, gama glutamyltransferázy (GGT) a celkového bilirubinu a zvýšení hladiny albuminu v séru, s mediánem změny od výchozího stavu do posledního hodnocení -34,5 U/l, -66,67 U/l, -63,64 μmol/l resp. 33,33 g/l.

Výška a tělesná hmotnost se postupně zvyšovaly. Medián změn od výchozího stavu Z-skóre tělesné hmotnosti vzhledem k výšce (WFH) se snižoval až do 4. týdne. Od 24. týdne docházelo ke stálým zlepšením. Ve 144. týdnu činil medián změny (rozmezí) Z-skóre pro WFH 3,07 (-1,0; 5,3) od výchozího stavu.

#### *Děti a dospělí s deficitem LAL*

#### Studie LAL-CL02

Studie LAL-CL02 byla multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u 66 dětí a dospělých s deficitem LAL. Pacienti byli randomizováni pro podávání sebelipázy alfa v dávce 1 mg/kg (n = 36) nebo placebo (n = 30) jednou za dva týdny po dobu 20 týdnů ve dvojitě zaslepeném

období. Průměrný věk při randomizaci byl 16,5 let a věkové rozmezí 4–58 let (36 % bylo ve věku < 12 let a 71 % bylo ve věku < 18 let). Pro zařazení do studie se od pacientů požadovalo, aby měli hladiny ALT  $\geq$  1,5násobku horní meze normálu (ULN). Většina pacientů (58 %) měla při vstupu do studie LDL cholesterol > 190 mg/dl a 24 % pacientů s LDL cholesterolem > 190 mg/dl užívalo léčivé přípravky ke snížení hladiny lipidů. Z 32 pacientů, kteří podstoupili biopsii jater před vstupem do studie, mělo 100 % fibrózu a 31 % mělo cirhózu. Věkové rozmezí pacientů s cirhózou prokázanou biopticky bylo 4-21 let.

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

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

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

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

<sup>a</sup> Podíl pacientů, kteří dosáhli normalizace definované jako 34 nebo 43 U/l v závislosti na věku a pohlaví.

<sup>b</sup> Podíl pacientů, kteří dosáhli normalizace definované jako 34-59 U/l v závislosti na věku a pohlaví. Hodnoceno u pacientů s abnormálními výchozími hodnotami (n = 36 pro sebelipázu alfa; n = 29 pro placebo).

<sup>c</sup> Hodnoceno u pacientů s provedenými vyšetřeními MEGE-MRI (n = 32 pro sebelipázu alfa; n = 25 pro placebo).

<sup>d</sup> Hodnoty p jsou z Fisherova exaktního testu pro cílové parametry normalizace a Wilcoxonova dvouvýběrového testu pro všechny ostatní cílové parametry.

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

#### Odslepené období

Pacienti, kteří se zúčastnili studie LAL-CL02, byli způsobilí pokračovat v léčbě v odslepených obdobích studie. 66 pacientů vstoupilo do prvního odslepeného období (až po 130 týdnu) při dávce sebelipázy alfa 1 mg/kg jednou za dva týdny. U pacientů, léčených sebelipázou alfa během dvojitého

zaslepeného období, byla udržována snížení hladin ALT během prvních 20 týdnů léčby a další zlepšení byla pozorována u lipidových parametrů včetně hladin LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu. Dvanáct (12) ze 66 pacientů v odslepeném období podstoupilo eskalaci dávky na 3 mg/kg jednou za dva týdny na základě klinické odpovědi.

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

Zlepšení hladin ALT a lipidových parametrů (LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu) bylo zachováno během prodlouženého odslepeného období léčby po dobu až 256 týdnů (5 let), přičemž celková průměrná délka léčby činila 42,5 měsíce.

#### Studie LAL-CL01/LAL-CL04

V samostatné otevřené studii (LAL-CL01/LAL-CL04) u dospělých pacientů s deficitem LAL se zlepšení koncentrací sérových aminotransferáz a lipidů udržovala během 260týdenního léčebného období. Osm z devíti pacientů bylo přeřazeno ze studie LAL-CL01 po 4 týdnech léčby (0,35 mg/kg jednou týdně, 1 mg/kg jednou týdně nebo 3 mg/kg jednou týdně) do studie LAL-CL04 (1 mg/kg jednou za dva týdny nebo 3 mg/kg jednou za dva týdny), přičemž 5 pacientům byla podávána dávka 1 mg/kg jednou za dva týdny a 3 pacientům 3 mg/kg jednou za dva týdny. Během období, kdy byla u pacientů přerušena léčba sebelipázou alfa, bylo pozorováno zvýšení hladin sérových aminotransferáz a LDL-cholesterolu a snížení hladiny HDL-cholesterolu.

#### Studie LAL-CL06

Studie LAL-CL06 byla multicentrická, otevřená studie u 31 dětí a dospělých s deficitem LAL. Byla navržena tak, aby zahrnovala pacienty, kteří nemuseli být způsobilí pro předchozí klinické studie kvůli věku, progresi onemocnění, předchozí léčbě hematopoetickými kmenovými buňkami nebo transplantaci jater, méně běžným projevům onemocnění nebo charakteristice onemocnění, která vylučovala účast ve studii kontrolované placebem. Věk alespoň 4 pacientů ve studii činil 2 až 4 roky. Studie sestávala z období screeningu v délce až 45 dnů, období léčby až 96 týdnů a prodlouženého období léčby až 48 týdnů (celkem až 144 týdnů léčby). Medián trvání expozice sebelipáze alfa činil 33 měsíců (rozmezí: 14 až 33,5 měsíce).

Dvacet osm ze 31 pacientů dokončilo 96týdenní léčbu (1 pacient ukončil léčbu v 61. týdnu z důvodu odvolání souhlasu, 1 pacientka v 64. týdnu z důvodu těhotenství a 1 pacient v 76. týdnu kvůli přechodu na komerční léčbu). Dvacet pět z 28 pacientů, kteří dokončili 96týdenní léčbu, pokračovalo v léčbě sebelipázou alfa během prodlouženého období léčby. Všem 31 pacientům byla podávána sebelipáza alfa při počáteční dávce 1 mg/kg jednou za dva týdny. U třinácti ze 31 pacientů byly provedeny eskalace dávky podle protokolu studie. U jedenácti z těchto 13 pacientů proběhla počáteční eskalace dávky z 1 mg/kg jednou za dva týdny na 3 mg/kg jednou za dva týdny a u 4 z těchto pacientů byla provedena další eskalace dávky na 3 mg/kg jednou za týden.

Hladiny sérových aminotransferáz (ALT/AST) byly zvýšeny na výchozí úrovni u přibližně 75 % pacientů a přibližně polovina pacientů měla hladiny > 1,5 x ULN. Do 4. týdne byla zřejmá snížení ALT a AST a udržela se během dlouhodobé léčby sebelipázou alfa, přičemž průměrné změny od výchozího stavu do 144. týdne činily u ALT -40,3 U/l (-32,0 %) a u AST -42,2 U/l (34,2 %).

Krátce po zahájení léčby (4. týden) byla pozorována přechodná zvýšení celkového cholesterolu, non-HDL-C a LDL-C, poté hladiny klesly pod výchozí úroveň do dalšího hodnocení prováděného v 8. týdnu. Toto pozorování je v souladu s mobilizací akumulovaných lipidových substrátů z postižených tkání a bylo zaznamenáno u předchozích klinických studií sebelipázy alfa. Pokračující dlouhodobá léčba sebelipázou alfa měla za následek zlepšení profilu lipidů v séru, přičemž průměrné změny LDL-C, triacylglycerolů a non-HDL-C od výchozího stavu do 144. týdne činily -54,2 mg/dl,

-47,5 mg/dl resp. -63,7 mg/dl a průměrné procentuální změny činily -31,2 %, -19,1 % resp. -30,3 %. Bylo pozorováno zvýšení hladin HDL-C, s průměrným zvýšením od výchozího stavu do 144. týdne 10,2 mg/dl a průměrným procentuálním zvýšením 39,7 %.

#### Biopsie jater u dětí a dospělé populace

Biopsie jater je uznávaný standard pro histologické vyšetření aktivity jaterních chorob a fibrózy i přes taková omezení jako je variabilita odběru vzorků, potenciální komplikace invazivní techniky a subjektivní hodnocení.

Biopsie jater od 59 pacientů zařazených do studií LAL-CL02 a LAL-CL06 byly hodnoceny nezávislým patologem v centrálním zařízení se zaslepením času hodnocení a přiřazené léčby. Všechny biopsie byly vyhodnoceny semikvantitativně, co se týče histologických vlastností, jako je například Ishakovo skóre fibrózy, portální zánět, lobulární zánět, makrovezikulární steatóza a mikrovezikulární steatóza. Pro kvantifikaci procenta steatózy, fibrogenních buněk, kolagenu a makrofágů byla použita počítačová morfometrie.

Biopsie jater byly vyhodnotitelné pro Ishakovo skóre fibrózy u 59 pacientů při výchozím stavu a u 38 pacientů ve 12. měsíci (tj. 12 měsíců po expozici sebelipáze alfa). 36 pacientů mělo Ishakovo skóre jak ve výchozím stavu, tak ve 12. měsíci.

Ve výchozím stavu měli 3 z 59 pacientů (5 %) Ishakovo skóre 0 (bez fibrózy) a 15 (25 %) pacientů mělo Ishakovo skóre 6, naznačující prokázanou nebo pokročilou cirhózu. Do 12. měsíce bylo zaznamenáno zlepšení Ishakova skóre, 9 ze 38 pacientů (24 %) mělo Ishakovo skóre 0 a 7 pacientů (18 %) mělo Ishakovo skóre 6. Celkem 31 ze 36 pacientů (86,1 %) mělo 12. měsíc Ishakovo skóre, které se zlepšilo nebo se nevyvíjelo. U 10 pacientů (28 %) bylo zaznamenáno  $\geq 2$  bodové snížení Ishakova skóre od výchozího stavu do 12. měsíce, přičemž zahrnovalo změny ze stupně 2 na stupeň 0, ze stupně 3 na stupeň 1 a 0, ze stupně 5 na stupeň 0 ( $> 3$  bodové snížení) a ze stupně 6 na stupeň 4 a 3. Celkově byla u těchto 10 pacientů s  $\geq 2$  bodovým snížením Ishakova skóre během téhož období zaznamenána významná zlepšení také v jiných hodnoceních souvisejících se studií, jako je například snížení ALT, LDL-C, HDL-C a non-HDL-C.

Na základě kritérií způsobilosti se u pacientů ve studii LAL-CL06 zpravidla očekávalo vyšší stádium cirhózy a těžce léčitelného onemocnění než u pacientů ve studii LAL-CL02 kvůli pokročilejšímu jaternímu onemocnění ve výchozím stavu. Výsledky biopsie jater ve studiích LAL-CL02 a LAL CL06 byly navzájem konzistentní. Ve výchozím stavu měla v obou studiích většina pacientů mikrovezikulární steatózu (57 z 59, 97 %), včetně 45 z 59 pacientů (76 %) se skóre 4 (stupnice 0 až 4, hodnota 4 = závažné, což odpovídá  $> 66\%$  postižení/náhradě hepatocytů), jak se očekávalo podle výchozího onemocnění. Ve 12. měsíci se procento pacientů s těžkou mikrovezikulární steatózou snížilo, přičemž u 17 z 38 pacientů (45 %) bylo zaznamenáno  $> 66\%$  postižení/náhrada hepatocytů (skóre 4).

#### Pediatrická populace

Osmdesát osm ze 125 pacientů (70 %), kterým byla podávána sebelipáza alfa během klinických studií, bylo v pediatrickém a adolescentním věkovém rozmezí (1 měsíc až 18 let) v okamžiku první dávky. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1.

#### Registr deficitu LAL

Lékaři a zdravotníci jsou vyzýváni k účasti a zařazování všech pacientů, u nichž je diagnostikován deficit LAL, do registru deficitu LAL.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika sebelipázy alfa u dětí a dospělých byla stanovena pomocí farmakokinetické analýzy populace 102 pacientů s deficitem LAL, kterým byla intravenózně podávána infuze sebelipázy alfa ve 4 klinických studiích LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 a LAL-CL06 (tabulka 4).

Předpokládané farmakokinetické a expoziční parametry sebelipázy alfa z klinických hodnocení jsou uvedeny podle věkových skupin v tabulce 4.

**Tabulka 4: Průměrné hodnoty (SD) předpokládaných farmakokinetických a expozičních parametrů po opakovaném podání 1 mg/kg sebelipázy alfa u pacientů s deficitem LAL podle věkových skupin**

Parametr	Věk < 4 roky (n = 5)	Věk 4–12 let (n = 32)	Věk 12–18 let (n = 34)	Věk ≥ 18 let (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 <sub>c</sub> (l)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V <sub>ss</sub> (l)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t <sub>1/2β</sub> (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC <sub>ss</sub> (ng × h/ml)	521 (174)	1 410 (774)	1 610 (658)	2 060 (793)
C <sub>max,ss</sub> (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Poznámka: Odhady jsou odvozeny z údajů ze studií LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 a LAL-CL06.

AUC<sub>ss</sub> = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase v ustáleném stavu, CL = clearance, C<sub>max,ss</sub> = maximální koncentrace v séru pozorovaná za ustáleného stavu, PK = farmakokinetika; Q = periferní clearance; t<sub>1/2β</sub> = terminální eliminační poločas; V<sub>c</sub> = centrální distribuční objem; V<sub>ss</sub> = distribuční objem v ustáleném stavu

#### Linearita/nelinearita

Nelze učinit závěr ohledně linearity farmakokinetiky sebelipázy alfa na základě omezených údajů při vyšších expozičních. Po podání dávky 1 mg/kg nebo 3 mg/kg jednou za dva týdny není pozorována žádná kumulace léčiva, i když se pozorování kumulace léčiva při dávce 3 mg/kg jednou za dva týdny zakládají na omezeném počtu pacientů. Kumulace po podávání dávek jednou týdně se neočekává na základě relativně rychlé clearance léčiva.

#### Zvláštní populace

Během analýzy kovariance farmakokinetického modelu populace pro sebelipázu alfa se zjistilo, že věk, pohlaví a enzymatické zrání nemají významný vliv na CL (clearance léčiva) a V<sub>c</sub> (centrální distribuční objem) sebelipázy alfa. Tělesná hmotnost a plocha povrchu těla jsou významnými kovariáty CL. Sebelipáza alfa nebyla zkoumána u pacientů starších 65 let.

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

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

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

#### Imunogenita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů, i zde existuje možnost imunogenity (viz bod 4.8).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Natrium-citrát  
Monohydrát kyseliny citrónové  
Lidský albumin  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřené injekční lahvičky: 2 roky.

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

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C nebo až 12 hodin při teplotách do 25 °C, pokud ředění probíhalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

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

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

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

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

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

### Příprava infuze sebelipázy alfa

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

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

**Tabulka 5: Doporučené infuzní objemy\***

Hmotnostní rozmezí (kg)	Dávka 1 mg/kg	Dávka 3 mg/kg	Dávka 5 mg/kg**
	<b>Celkový objem infuze (ml)</b>	<b>Celkový objem infuze (ml)</b>	<b>Celkový objem infuze (ml)</b>
1-10	10	25	50
11-24	25	50	150
25-49	50	100	250
50-99	100	250	500
100-120	250	500	600

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

\*\* Pro pacienty s deficitem LAL vyskytujícím se v prvních 6 měsících života, kteří nedosahují optimální klinickou odpověď při dávce 3 mg/kg.

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/15/1033/001

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

Datum první registrace: 28. srpna 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

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

### Jméno a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company (APIOUC)  
Alexion Athlone Manufacturing Facility (AAMF)  
Monksland Industrial Estate  
Athlone  
Co. Roscommon  
N37 DH79  
IRSKO

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

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

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

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

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

### • Plán na řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit.

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

### • Další opatření k minimalizaci rizik

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

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

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

- Souhrn údajů o přípravku
- Pokyn pro zdravotníky

Pokyn pro zdravotníky bude obsahovat následující klíčové prvky:

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

### • Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

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

Popis	Termín splnění
Neintervenní poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Rejstřík deficitu LAL: Neintervenní, multicentrický rejstřík výhledů onemocnění a klinického výsledku u pacientů s deficitem lysozomální kyselé lipázy pro další pochopení onemocnění, jeho progresu a jakékoliv související komplikace a pro vyhodnocení dlouhodobé účinnosti (normalizace jaterních funkcí) a bezpečnosti přípravku Kanuma (zvláště hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a tvorby protilátek proti léčivému přípravku s potenciálním dopadem na odpověď na	Očekává se předkládání dílčích zpráv jednou za dva roky  Závěrečná

léčivý přípravek) podle odsouhlaseného protokolu.

zpráva ze studie  
se očekává v  
lednu 2027.

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

KANUMA 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
sebelipasum alfa

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

Jeden ml koncentrátu obsahuje sebelipasum alfa 2 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje sebelipasum alfa 20 mg v 10 ml roztoku.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Natrium-citrát

Monohydrát kyseliny citrónové

Lidský albumin

Voda pro injekci

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička 10 ml

20 mg/10 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po naředění.

Neprotřepávejte.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

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

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1033/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA 10 ml**

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

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

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

20 mg/10 ml

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce  
Chraňte před mrazem.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

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

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

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

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

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

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

#### **Jak přípravek KANUMA působí**

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

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

##### **Přípravek KANUMA Vám nesmí být podán**

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

##### **Upozornění a opatření**

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

KANUMA Vám nebo Vašemu dítěti musíte být sledováni zdravotnickým pracovníkem po dobu 1 hodiny, aby byly zpozorovány jakékoli známky reakce na infuzi. **Pokud Vy nebo Vaše dítě budete mít nežádoucí účinek na infuzi tohoto typu, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.** Pokud Vy nebo Vaše dítě budete mít reakci na infuzi, mohou Vám nebo Vašemu dítěti být podány další léky, které budou budoucí účinky léčit nebo jim pomohou zabránit. Mezi těmito léky mohou být antihistaminika, léky snižující horečku a/nebo kortikosteroidy (typ protizánětlivých léků).

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

- Při léčbě může dojít k tvorbě krevních bílkovin proti přípravku KANUMA, tzv. protilátek proti léčivu. Poradte se se svým lékařem, pokud zaznamenáte sníženou účinnost přípravku KANUMA.
- Tento lék může obsahovat vaječné bílkoviny. Pokud máte Vy nebo Vaše dítě alergii na vejce nebo alergie na vejce ve své anamnéze, informujte o tom svého lékaře nebo zdravotní sestru (viz **Přípravek KANUMA Vám nesmí být podán**).

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

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

### **Těhotenství**

Neexistují údaje o používání sebelipázy alfa u těhotných žen. Jako preventivní opatření Vám přípravek KANUMA nemá být podáván v případě, že jste těhotná.

### **Kojení**

Není známo, zda sebelipáza alfa přechází do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, sdělte to svému lékaři. Lékař Vám pomůže s rozhodnutím, zda přestat kojit nebo zda přestat užívat přípravek KANUMA, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos užívání přípravku KANUMA pro matku.

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

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

Přípravek KANUMA může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky sebelipázy alfa zahrnují závrať, která může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek KANUMA obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek, pokud je naředěn 9 mg/ml (0,9%) roztokem chloridu sodného pro infuzi pro intravenózní podání, obsahuje 33 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v doporučené dávce. To odpovídá 1,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Informujte svého lékaře, pokud jste Vy nebo Vaše dítě na kontrolované sodíkové dietě.

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

Dávka, kterou dostanete Vy nebo Vaše dítě, je založena na tělesné hmotnosti Vás nebo Vašeho dítěte.

### **Kojenci (< 6 měsíců věku)**

U pacientů, kteří mají známky a příznaky onemocnění již jako kojenci, je doporučená výchozí dávka 1 mg/kg nebo 3 mg/kg jednou týdně. Úpravy dávky lze zvážit podle toho, jak dobře bude Vaše dítě na léčbu reagovat.

### **Děti a dospělí**

Doporučená dávka je 1 mg na kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny kapačkou do žíly. Lze zvážit úpravy dávky v závislosti na tom, jak dobře pacient odpovídá na léčbu.

Jedna infuze bude trvat přibližně 1 až 2 hodiny. Lékař nebo zdravotní sestra Vás nebo Vaše dítě mohou sledovat ještě další hodinu po infuzi. Podávání přípravku KANUMA je nutné zahájit v co nejmladším věku a přípravek je určen k dlouhodobému podávání.

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

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

Nežádoucí účinky byly pozorovány během podávání léku pacientům nebo brzy poté (reakce na infuzi). Nejzávažnější nežádoucí účinky mohou zahrnovat alergickou reakci (pozorována velmi často [může postihnout více než 1 z 10 pacientů] u kojenců mladších 6 měsíců, nebo často [může postihnout až 1 z 10 pacientů] u dětí a dospělých) s příznaky zahrnujícími dýchací obtíže, rychlé dýchání, rychlý srdeční tep, tlak na prsou, mírný otok očních víček, zarudlé oči, rýmu, návaly horka, kopřivku, svědění, průjem, bledost, sípání, sníženou koncentraci kyslíku v krvi, zarudnutí kůže a podrážděnost. **Pokud Vy nebo Vaše dítě budete mít příznaky tohoto typu, vyhledejte ihned lékařskou pomoc.** Pokud budete mít Vy nebo Vaše dítě reakci na infuzi, mohou Vám nebo Vašemu dítěti být podány další léky, které budou budoucí účinky léčit nebo jim pomohou zabránit. Pokud bude reakce na infuzi závažná, Váš lékař může infuzi přípravku KANUMA do žíly zastavit a začít Vám poskytovat vhodnou lékařskou péči.

**Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů) nežádoucí účinky hlášené u kojenců (ve věku 1 až 6 měsíců) jsou:**

Přecitlivělost (podrážděnost, neklid, zvracení, kopřivka, ekzém, svědění, bledost a přecitlivělost na léčivou látku), závažné alergické reakce (anafylaktické reakce)  
Otok očních víček  
Rychlý srdeční tep  
Dýchací obtíže  
Průjem, zvracení  
Vyrážka, vyvýšená vyrážka  
Horečka  
Snížená koncentrace kyslíku v krvi, zvýšený krevní tlak, rychlé dýchání, tvorba krevních bílkovin

**Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů) nežádoucí účinky hlášené u dětí a dospívajících (ve věku 4 až 18 let) a dospělých jsou:**

Přecitlivělost (zimnice, ekzém, otok hrtanu, pocit na zvracení, svědění a kopřivka)  
Závrať  
Bolest břicha, průjem  
Únava, horečka

**Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů) nežádoucí účinky hlášené u dětí a dospívajících (ve věku 4 až 18 let) a dospělých jsou:**

Závažná alergická reakce (anafylaktická reakce)  
Rychlý srdeční tep  
Zarudnutí kůže, nízký krevní tlak  
Dušnost  
Nafouknutí břicha  
Vyrážka, zarudlá oteklá kůže  
Nepříjemný pocit na hrudi, reakce v místě podání infuze

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou podobné jako u dospělých.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

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

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

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

### **Co přípravek KANUMA obsahuje**

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

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

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička obsahuje 10 ml koncentrátu

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

#### Držitel rozhodnutí o registraci

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

#### Výrobce:

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

### **Další zdroje informací**

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

-----  
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

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

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

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

### Příprava infuze sebelipázy alfa

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

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

**Tabulka 1: Doporučené infuzní objemy\***

	<b>Dávka 1 mg/kg</b>	<b>Dávka 3 mg/kg</b>	<b>Dávka 5 mg/kg**</b>
<b>Hmotnostní rozmezí (kg)</b>	<b>Celkový objem infuze (ml)</b>	<b>Celkový objem infuze (ml)</b>	<b>Celkový objem infuze (ml)</b>
1-10	10	25	50
11-24	25	50	150
25-49	50	100	250

50-99	100	250	500
100-120	250	500	600

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

\*\* Pro pacienty s deficitem LAL vyskytujícím se v prvních 6 měsících života, kteří nedosahují optimální klinickou odpověď při dávce 3 mg/kg.

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