

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KANUMA 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 2 mg sebelipase alfa*.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 20 mg sebelipase alfa.

* geproduceerd in eiwit van transgeen *Gallus* door recombinante DNA (rDNA)-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 33 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot enigszins gekleurde oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

KANUMA is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangende therapie (ERT) bij patiënten van alle leeftijden met lysosomale zure lipase (LAL)-deficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met KANUMA moet onder toezicht staan van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met LAL-deficiëntie, andere metabole stoornissen of chronische leveraandoeningen. KANUMA moet worden toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die medische noodgevallen kan behandelen.

Dosering

Het is belangrijk een behandeling zo snel mogelijk in te stellen na een diagnose van LAL-deficiëntie.

Voor instructies over preventieve maatregelen en monitoring van overgevoeligheidsreacties, zie rubriek 4.4. Wanneer een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet een geschikte voorafgaande behandeling worden overwogen overeenkomstig de standaardzorg (zie rubriek 4.4).

Patiënten die snel progressieve LAL-deficiëntie hebben in de eerste 6 levensmaanden

De aanbevolen startdosis bij zuigelingen (< 6 maanden oud) die snel progressieve LAL-deficiëntie hebben, is ofwel 1 mg/kg of 3 mg/kg, toegediend in de vorm van een intraveneuze infusie eenmaal per week, afhankelijk van de klinische status van de patiënt. Een hogere startdosis van 3 mg/kg dient overwogen te worden op basis van de ernst van de ziekte en snelle ziekteprogressie.

Dosisverhogingen dienen overwogen te worden op basis van de suboptimale respons op klinische en biochemische criteria, met inbegrip van bijv. een verminderde groei (vooral de midden-bovenarmomtrek (MUAC)), verslechterende biochemische markers (bijv. levertransaminasen, ferritine, C-reactieve proteïne en stollingsparameters), aanhoudende of verergerende organomegalie, verhoogde frequentie van intercurrente infecties en aanhoudende verergering van andere symptomen (bijv. gastro-intestinale symptomen):

- een dosisverhoging tot 3 mg/kg dient overwogen te worden bij een suboptimale klinische respons;
- een verdere dosisverhoging tot 5 mg/kg dient overwogen te worden bij een aanhoudende suboptimale klinische respons.

Verdere dosisaanpassingen, zoals een dosisverlaging of een verlenging van het dosisinterval, kunnen op individuele basis plaatsvinden op basis van het bereiken en handhaven van therapeutische doelen. In klinisch onderzoek zijn doses van 0,35 tot 5 mg/kg eenmaal per week onderzocht, hoewel één patiënt een hogere dosis van 7,5 mg/kg eenmaal per week toegediend kreeg. Doses hoger dan 7,5 mg/kg zijn niet onderzocht.

Pediatrische en volwassen patiënten met LAL-deficiëntie

De aanbevolen dosis bij kinderen en volwassenen die geen snelle progressie vertonen van LAL-deficiëntie vóór de leeftijd van 6 maanden, is 1 mg/kg toegediend in de vorm van een intraveneuze infusie eenmaal per twee weken. Een dosisverhoging tot 3 mg/kg eenmaal per twee weken dient overwogen te worden op basis van de suboptimale respons op klinische biochemische criteria, met inbegrip van bijv. verminderde groei, aanhoudende of verslechterende biochemische markers (bijv. parameters van leverletsel (ALT, AST), parameters van lipidenmetabolisme (TC, LDL-c, HDL-c, TG), aanhoudende of verergerende organomegalie en aanhoudende verergering van andere symptomen (bijv. gastro-intestinale symptomen).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosering wordt niet aanbevolen bij patiënten met een nierfunctiestoornis op basis van de huidige kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van sebelipase alfa (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosering wordt niet aanbevolen bij patiënten met een leverfunctiestoornis op basis van de huidige kennis van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van sebelipase alfa (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar oud)

De veiligheid en werkzaamheid van sebelipase alfa bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet geëvalueerd en een ander dosisschema kan niet worden aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 5.1).

Patiënten met overgewicht

De veiligheid en werkzaamheid van sebelipase alfa bij patiënten met overgewicht zijn niet grondig geëvalueerd en daarom kan op dit moment geen ander dosisschema worden aanbevolen voor deze patiënten.

Pediatrische patiënten

Toediening van sebelipase alfa bij zuigelingen bij wie multiorgaanfalen is bevestigd, dient plaats te vinden volgens het oordeel van de behandelend arts.

Wijze van toediening

KANUMA is uitsluitend bestemd voor intraveneus (i.v.) gebruik.

Het totale volume van de infusie moet worden toegediend over een periode van ongeveer 2 uur. Een infusie van 1 uur kan overwogen worden wanneer de verdraagbaarheid van de patiënt is vastgesteld. De infusieperiode kan worden verlengd wanneer de dosis wordt verhoogd.

KANUMA moet worden toegediend via een filter van 0,2 µm (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Levensbedreigende overgevoeligheid (anafylactische reactie) voor de werkzame stof wanneer pogingen voor hernieuwde toediening niet succesvol zijn, of voor eieren of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld bij patiënten behandeld met sebelipase alfa; zie rubriek 4.8. Daarom moet geschikte medische ondersteuning onmiddellijk beschikbaar zijn wanneer sebelipase alfa wordt toegediend. Indien ernstige reacties optreden, moet de infusie met sebelipase alfa onmiddellijk worden stopgezet en moet een geschikte medische behandeling worden ingesteld. De risico's en voordelen van herhaalde toediening van sebelipase alfa na een ernstige reactie moeten worden afgewogen.

Na de eerste infusie met sebelipase alfa, met inbegrip van de eerste infusie na een dosisverhoging, moeten patiënten worden gemonitord gedurende 1 uur op enige tekenen of symptomen van anafylaxie of een ernstige overgevoeligheidsreactie.

De behandeling van overgevoeligheidsreacties kan bestaan uit het tijdelijk onderbreken van de infusie, verlaging van de infusiesnelheid en/of behandeling met antihistaminica, antipyretica en/of corticosteroiden. Voor patiënten die allergische reacties hadden tijdens infusie is voorzichtigheid geboden bij herhaalde toediening. Indien de infusie wordt onderbroken, kan die met een langzamere snelheid worden hervat, waarbij deze verhoogd wordt indien een verhoging wordt verdragen. Voorafgaande behandeling met antipyretica en/of antihistaminica kan daaropvolgende reacties voorkomen in die gevallen waarbij symptomatische behandeling noodzakelijk was.

In gevallen van ernstige reacties op de infusie en in gevallen van uitblijven of verlies van effect, moeten patiënten worden getest voor de aanwezigheid van antilichamen.

Dit geneesmiddel kan sporen van eiwitten bevatten. Patiënten van wie bekend is dat ze allergisch waren voor eieren werden van klinisch onderzoek uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Immunogeniciteit

Zoals voor elk therapeutisch eiwit geldt, bestaat er een kans op immunogeniciteit. In het klinische programma met sebelipase alfa werden de patiënten routinematig gecontroleerd op antigeneesmiddelantilichamen (ADA's) tegen sebelipase alfa om het immunogene vermogen van sebelipase alfa te bepalen. Patiënten die positief testten voor ADA's werden ook getest op een remmende antilichaamactiviteit. In klinisch onderzoek is de aanwezigheid van een remmende werking gedetecteerd op een aantal tijdstippen na baseline (zie rubriek 4.8). Over het algemeen kan er geen

conclusie worden getrokken over de relatie tussen het ontwikkelen van ADA's/NAb's en hiermee gepaard gaande overgevoeligheidsreacties of een suboptimale klinische respons. In klinisch onderzoek ontwikkelden 3 patiënten die homozygoot waren voor een deletie in beide allelen van het lysosomale zure lipase A [LIPA]-gen en het cholesterol 25-hydroxylase-gen een remmende antilichaamactiviteit die gepaard ging met een suboptimale klinische respons. Deze patiënten ondergingen immunomodulerende therapie, hetzij alleen, hetzij in combinatie met hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of beenmergtransplantatie (BMT), die resulteerde in een verbeterde klinische respons op sebelipase alfa.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 33 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Het wordt toegediend in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6). Voorzichtigheid is daardoor geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Omdat het een recombinant humaan eiwit is, is het onwaarschijnlijk dat sebelipase alfa een kandidaat is voor door cytochroom P450 gemedieerde of andere interacties tussen geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sebelipase alfa bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van sebelipase alfa te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens van onderzoek bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of sebelipase alfa in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met sebelipase alfa moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van sebelipase alfa op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek geven geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

KANUMA kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is als bijwerking gemeld bij het gebruik van sebelipase alfa, en kan een invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De hieronder beschreven gegevens geven de blootstelling aan sebelipase alfa weer bij 125 patiënten in een dosisbereik van 0,35 mg/kg eenmaal per twee weken tot 7,5 mg/kg eenmaal per week in klinische

onderzoeken (zie rubriek 5.1) met een behandelingsduur variërend van 1 dag tot 60,5 maanden (5 jaar).

Van de 106 kinderen en volwassenen die in de klinische onderzoeken waren opgenomen, kregen er 102 (96,2%) sebelipase alfa bij een dosisschema van 1 mg/kg eenmaal per twee weken, met een mediane duur van de blootstelling van 33 maanden (6, 59 maanden). De mediane duur van de blootstelling voor de 19 zuigelingen die in de klinische onderzoeken waren opgenomen, bedroeg 35,5 maanden (1 dag tot 60 maanden).

De ernstigste bijwerkingen die 4% van de patiënten had in klinische onderzoeken waren tekenen en symptomen die overeenstemden met anafylaxie. Teken en symptomen bestonden uit borstongemak, conjunctivale hyperemie, dyspneu, hyperemie, ooglidooedeem, rhinorroe, ernstige ademnood, tachycardie, tachypnoea, prikkelbaarheid, overmatig blozen, pruritus, urticaria, stridor, hypoxie, bleekheid en diarree.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in tabel 1 beschrijven bijwerkingen die zijn gemeld bij zuigelingen die sebelipase alfa kregen in klinische onderzoeken. De gegevens in tabel 2 beschrijven bijwerkingen die zijn gemeld bij kinderen en volwassenen die sebelipase alfa kregen in klinische onderzoeken.

Bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd in overeenstemming met de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij zuigelingen die sebelipase alfa kregen (N = 19 patiënten)

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm volgens MedDRA	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ^a Anafylactische reactie ^b	Zeer vaak
Oogaandoeningen	Ooglidooedeem	Zeer vaak
Hartaandoeningen	Tachycardie	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademnood	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken Diarree	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash Rash maculo-papulair	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Hyperthermie	Zeer vaak
Onderzoeken	Geneesmiddelspecifieke antistof aanwezig Lichaamstemperatuur verhoogd Zuurstofsaturatie verlaagd Bloeddruk verhoogd Hartfrequentie verhoogd Ademhalingsfrequentie verhoogd	Zeer vaak

^a Kan omvatten: prikkelbaarheid, agitatie, braken, urticaria, eczeem, pruritus, bleekheid en geneesmiddelenovergevoeligheid.

^b Trad op bij 3 zuigelingen die behandeld werden in klinische onderzoeken. Op basis van de voorkeursterm 'anafylactische reactie' en de toepassing van de sampsoncriteria voor het herkennen van tekenen/symptomen overeenkomend met anafylaxie.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld bij kinderen en volwassenen die sebelipase alfa kregen (N = 106 patiënten)

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm volgens MedDRA	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ^b	Zeer vaak
	Anafylactische reactie ^a	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Zeer vaak
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hyperemie Hypotensie	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn Diarree	Zeer vaak
	Abdominale distensie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash Rash papulair	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid Pyrexie	Zeer vaak
	Borstongemak Reactie op infuusplaats ^c	Vaak
Onderzoeken	Lichaamstemperatuur verhoogd	Vaak

^a Trad op bij 2 patiënten die behandeld werden in klinische onderzoeken. Op basis van de voorkeursterm 'anafylactische reactie' en de toepassing van de sampsoncriteria voor het herkennen van tekenen/symptomen overeenkomend met anafylaxie.

^b Kan omvatten: koude rillingen, eczeem, larynxoedeem, nausea, pruritus, urticaria.

^c Omvat: extravasatie op infuusplaats, pijn op infuusplaats en urticaria op infuusplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Vijf van de 125 (4%) patiënten behandeld met sebelipase alfa, onder wie 3 van de 19 (16%) zuigelingen en 2 van de 106 (2%) kinderen en volwassenen, in klinische onderzoeken hadden ernstige tekenen en symptomen die overeenstemden met anafylaxie als gevolg van sebelipase alfa. Anafylaxie kwam voor tijdens de infusie tot wel 1 jaar nadat de behandeling was ingesteld.

In klinische onderzoeken hadden 59 van de 125 (47%) met sebelipase alfa behandelde patiënten, waaronder 13 van de 19 (68%) zuigelingen en 46 van de 106 (43%) kinderen en volwassenen, ten minste 1 overgevoeligheidsreactie (geselecteerd met behulp van een gevalideerde, vooraf bepaalde reeks gegroepede termen voor het herkennen van mogelijke overgevoeligheidsreacties). Tekenen en symptomen die ofwel overeenstemden met of die mogelijk verband hielden met een overgevoeligheidsreactie die voorkwamen bij twee of meer patiënten omvatten, maar waren niet beperkt tot abdominale pijn, agitatie, bronchospasme, koude rillingen, diarree, ooglidooedeem, eczeem, gezichtsoedeem, hypertensie, prikkelbaarheid, larynxoedeem, lipzwellig, nausea, oedeem, bleekheid, pruritus, pyrexie/lichaamstemperatuur verhoogd, rash, tachycardie, urticaria en braken. De meeste reacties kwamen voor tijdens of binnen 4 uur na voltooiing van de infusie.

Voorbijgaande hyperlipidemie

Overeenstemmend met zijn bekende werkingsmechanisme zijn asymptomatische verhogingen van circulerende cholesterol en triglyceriden waargenomen na het instellen van behandeling. Deze verhogingen kwamen doorgaans voor binnen de eerste 2 tot 4 weken en verbeterden binnen een verdere behandeling gedurende 8 weken. Zie rubriek 5.1.

Immunogeniciteit

Er bestaat een kans op immunogeniciteit (zie rubriek 4.4). Patiënten ontwikkelden antigeenemiddelantilichamen (ADA's) tegen sebelipase alfa. In vergelijking met kinderen en volwassenen is er meer ADA-positiviteit waargenomen in de zuigelingenpopulatie (10/19 patiënten).

Van de 125 patiënten met LAL-deficiëntie die in de klinische onderzoeken waren opgenomen, testten er 19/125 (15,0%) positief voor antigeenemiddelantilichamen (ADA's) op een bepaald tijdstip na aanvang van de behandeling met sebelipase alfa (9 kinderen en volwassen patiënten en 10 zuigelingen). Voor kinderen en volwassen patiënten met LAL-deficiëntie was de ADA-positiviteit van voorbijgaande aard en werden er over het algemeen lage ADA-titers gemeld. Voor elk van de 10 zuigelingen werd een aanhoudende ADA-positiviteit waargenomen en voor 3 van de 10 zuigelingen werd een aanhoudend hoge ADA-titer waargenomen. Van deze 19 patiënten vertoonden er 11 (58%) ook aanwezigheid van remmende antilichaamactiviteit (NAb's) op een bepaald tijdstip na aanvang van de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken werden doses van sebelipase alfa onderzocht tot 7,5 mg/kg eenmaal per week. Er werden geen specifieke tekenen of symptomen vastgesteld na de hogere doses. Voor de behandeling van bijwerkingen, zie rubriek 4.4 en 4.8.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige spijsverteringsstelsel- en metabolismeproducten, Enzymen; ATC-code: A16AB14

Lysosomale zure lipase (LAL)-deficiëntie

LAL-deficiëntie is een zeldzame aandoening die gepaard gaat met significante morbiditeit en mortaliteit. Ze treft personen in de leeftijd van baby tot volwassene. LAL-deficiëntie bij zuigelingen is een medische noodsituatie met snelle progressie van de ziekte over een periode van weken die gewoonlijk fataal is in de eerste 6 levensmaanden. LAL-deficiëntie is een autosomale recessieve lysosomale stapelingsstoornis die wordt gekenmerkt door een genetisch defect, wat leidt tot een duidelijke afname of verlies van werking van het lysosomale zure lipase (LAL)-enzym.

Door de werking van het deficiënte LAL-enzym ontstaat lysosomale stapeling van cholesterylesters en triglyceriden in verschillende celpopulaties, organen en orgaansystemen, waaronder hepatocyten en macrofagen. In de lever leidt deze stapeling tot hepatomegalie; toegenomen vetgehalte in de lever; verhoging van transaminase, wat duidt op een chronisch leverletsel, en progressie tot fibrose, cirrose; en complicaties van terminale nierinsufficiëntie. In de milt leidt LAL-deficiëntie tot splenomegalie, anemie en trombocytopenie. Lipidenstapeling in de darmwand leidt tot malabsorptie en groei falen. Dyslipidemie komt vaak voor, met verhoogde low-density-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) en triglyceriden en lage high-density-lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), gepaard gaand met een verhoogd vetgehalte in de lever en verhoogde transaminase. Behalve een leveraandoening lopen patiënten met LAL-deficiëntie een verhoogd risico op een cardiovasculaire aandoening en versnelde atherosclerose.

Werkingsmechanisme

Sebelipase alfa is een recombinante humane lysosomale zure lipase (rhLAL).

Sebelipase alfa bindt aan receptoren op het celoppervlak via glycans, wat tot expressie wordt gebracht op het eiwit en vervolgens wordt geïnternaliseerd tot lysosomen. Sebelipase alfa katalyseert de lysosomale hydrolyse van cholesterylesters en triglyceriden tot vrije cholesterol, glycerol en vrije vetzuren. Vervanging van de werking van het LAL-enzym leidt tot dalingen in het vetgehalte in de lever en transaminasen, en maakt het metabolisme van cholesterylesters en triglyceriden in het lysosoom mogelijk, wat leidt tot dalingen in LDL-C en non-HDL-C, triglyceriden, en stijgingen van HDL-C. Verbetering in groei treedt op als gevolg van afname van het substraat in de darm.

Klinische onderzoeken

Zuigelingen die LAL-deficiëntie hebben

Onderzoek LAL-CL03

LAL-CL03 was een multicentrisch, *open-label* onderzoek met één groep met sebelipase alfa bij 9 patiënten jonger dan 24 maanden met een bevestigde diagnose van LAL-deficiëntie en groeifalen ontstaan vóór de leeftijd van 6 maanden. Patiënten hadden ook een snel progressieve leveraandoening en ernstige hepatosplenomegalie. De mediane leeftijd van de patiënten bij aanvang van de behandeling was 3 maanden (bereik: 1 tot 6 maanden). De mediane duur van de blootstelling aan sebelipase alfa was 55,6 maanden per patiënt (bereik: 1 dag tot 60 maanden). Patiënten kregen sebelipase alfa bij 0,35 mg/kg eenmaal per week (qw) gedurende de eerste 2 weken en daarna 1 mg/kg eenmaal per week. Op basis van de klinische respons werd de dosis verhoogd tot 3 mg/kg eenmaal per week; deze dosisverhoging vond al plaats na 1 maand en tot 20 maanden na het begin van de behandeling bij 1 mg/kg qw voor 6 patiënten. Bij twee van deze 6 patiënten werd de dosis vervolgens verhoogd naar 5 mg/kg eenmaal per week, zoals toegestaan volgens het onderzoeksprotocol.

De werkzaamheid werd beoordeeld door de ervaring van overleving te vergelijken van met sebelipase alfa behandelde patiënten die langer dan de leeftijd van 12 maanden overleefden in onderzoek LAL-CL03 met die van een historische cohort van niet-behandelde zuigelingen die LAL-deficiëntie hadden met soortgelijke klinische kenmerken. In LAL-CL03 overleefden 6 van de 9 met sebelipase alfa behandelde zuigelingen langer dan 12 maanden (67% overleving na 12 maanden, 95% BI: 30% tot 93%). Bij verdere behandeling tot een leeftijd van 48 maanden overleed nog 1 patiënt op de leeftijd van 15 maanden. In de historische cohort overleefden 0 van de 21 patiënten langer dan de leeftijd van 8 maanden (0% overleving na 12 maanden, 95% BI: 0% tot 16%).

Sebelipase alfa leidde tot verbeteringen in de waarden van alanineaminotransferase (ALT)/aspartaataminotransferase (AST) (wat wijst op een afname van leverbeschadiging) en tot een gewichtstoename; verbeteringen werden opgemerkt in de eerste paar weken van behandeling en bleven gehandhaafd tot en met het einde van het onderzoek. Vanaf de uitgangssituatie tot week 240 (maand 60) waren de gemiddelde dalingen van ALT en AST respectievelijk -43,5 E/l en -45,25 E/l. Vanaf de uitgangssituatie tot week 240 verbeterde het gemiddelde gewicht-voor-leeftijd percentiel van 12,74% tot 43,17% en stegen de gemiddelde serumalbuminewaarden van 26,9 g/l tot 31,98 g/l. Een dosisverhoging tot 3 mg/kg eenmaal per week ging gepaard met bijkomende verbeteringen in gewichtstoename, lymfadenopathie en serumalbumine.

Onderzoek LAL-CL08

Onderzoek LAL-CL08 was een multicentrisch, *open-label* onderzoek met sebelipase alfa bij 10 zuigelingen \leq 8 maanden met een bevestigde diagnose van snel progressieve LAL-deficiëntie die een urgente interventie vereist, waaronder maar niet beperkt tot uitgesproken abdominale distensie en hepatomegalie, niet goed groeien, stollingsstoornissen, ernstige anemie en/of een broer of zus met een LAL-deficiëntie met een snel progressief verloop.

De mediane leeftijd van de onderzoekspatiënten op de dag van hun eerste infusie met sebelipase alfa was 3 maanden (bereik: 0,5 tot 4 maanden). Acht (80%) patiënten voltooiden het onderzoek. De mediane duur van de blootstelling was 34 maanden (bereik: 1 tot 37 maanden). Twee (20%) patiënten werden beschouwd als vroegtijdige verlaters van het onderzoek wegens overlijden. Elk van de 10 patiënten kreeg een startdosis van 1 mg/kg qw. Bij elk van de 9 patiënten die langer leefden dan week 4 werd de dosis verhoogd naar 3 mg/kg qw en bij 7 van deze patiënten werd de dosis vervolgens verhoogd naar 5 mg/kg qw, zoals toegestaan volgens het onderzoeksprotocol. Bij één patiënt werd de dosis daarna verder verhoogd naar 7,5 mg/kg qw. Bij twee patiënten werd de dosis weer verlaagd na een succesvolle transplantatie; één patiënt kreeg een BMT en de andere patiënt kreeg een HSCT. Het percentage (95%-betrouwbaarheidsintervallen [BI's]) patiënten dat op een leeftijd van 12, 18, 24 en 36 maanden nog in leven was, bedroeg respectievelijk 90% (55,5%; 99,7%), 80% (44,4%; 97,5%), 80% (44,4%; 97,5%) en 75% (34,9%; 96,8%). Twee patiënten waren < 36 maanden bij voltooiing van het onderzoek en werden uitgesloten uit de analyse voor overleving tot 36 maanden. In de totale onderzoekspopulatie werden dalingen van AST, gamma-glutamyltransferase (GGT) en totaal bilirubine en verhogingen van serumalbumine waargenomen, met een mediane verandering vanaf de uitgangssituatie tot de laatste meting van respectievelijk -34,5 E/l, -66,67 IE/l, -63,64 µmol/l en 33,33 g/l.

Lengte en gewicht namen geleidelijk aan toe. De mediane verandering in Z-scores voor gewicht-voor-lengte vanaf de uitgangssituatie was een daling tot en met week 4. Vanaf week 24 was er een consistente verbetering. In week 144 bedroeg de mediane verandering (bereik) in Z-scores voor gewicht-voor-lengte 3,07 (-1,0; 5,3) vanaf de uitgangssituatie.

Kinderen en volwassenen die LAL-deficiëntie hebben

Onderzoek LAL-CL02

Onderzoek LAL-CL02 was een multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 66 kinderen en volwassenen met LAL-deficiëntie. Patiënten werden gerandomiseerd naar sebelipase alfa bij een dosis van 1 mg/kg (n=36) of placebo (n=30) eenmaal per twee weken (q2w) gedurende 20 weken in de dubbelblinde periode. Het gemiddelde leeftijdsbereik bij randomisatie was 16,5 jaar, bereik 4-58 jaar (36% was < 12 jaar en 71% was < 18 jaar). Voor opname in het onderzoek moesten patiënten een ALT-waarde hebben van $\geq 1,5$ X bovengrens van normaal (ULN). De meerderheid van de patiënten (58%) had een LDL-cholesterol > 190 mg/dl bij opname in het onderzoek, terwijl 24% van de patiënten met een LDL-cholesterol > 190 mg/dl lipidenverlagende geneesmiddelen kreeg. Van de 32 patiënten die bij opname in het onderzoek een leverbiopsie ondergingen, had 100% fibrose en 31% cirrose. Het leeftijdsbereik van de patiënten bij wie de biopsie cirrose aantoonde, was 4-21 jaar.

De volgende eindpunten werden beoordeeld: normalisatie van ALT, daling van LDL-cholesterol, daling van non-HDL-cholesterol, normalisatie van AST, daling van triglyceriden, stijging van HDL-cholesterol, daling van vetgehalte in de lever beoordeeld aan de hand van *multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging* (MEGE-MRI) en verbetering van leversteatose gemeten aan de hand van morfometrie.

Een statistisch significante verbetering van meerdere eindpunten werd waargenomen in de met sebelipase alfa behandelde groep in vergelijking met de placebogroep bij voltooiing van de 20 weken durende dubbelblinde periode van het onderzoek, zoals wordt weergegeven in tabel 3. De absolute daling in gemiddelde ALT-waarde bedroeg -57,9 E/l (-53%) in de met sebelipase alfa behandelde groep en -6,7 E/l (-6%) in de placebogroep.

Tabel 3: Primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten in LAL-CL02

Eindpunt	Sebelipase alfa (n=36)	Placebo (n=30)	P-waarde ^d
Primair eindpunt			
Normalisatie van ALT ^a	31%	7%	0,0271
Secundaire eindpunten			
LDL-cholesterol, gemiddeld % verandering t.o.v. uitgangssituatie	-28%	-6%	< 0,0001
Non-HDL-cholesterol, gemiddeld % verandering t.o.v. uitgangssituatie	-28%	-7%	< 0,0001
Normalisatie van AST ^b	42%	3%	0,0003
Triglyceriden, gemiddeld % verandering t.o.v. uitgangssituatie	-25%	-11%	0,0375
HDL-cholesterol, gemiddeld % verandering t.o.v. uitgangssituatie	20%	-0,3%	< 0,0001
Vetgehalte in lever ^c , gemiddeld % verandering t.o.v. uitgangssituatie	-32%	-4%	< 0,0001

^a Aantal patiënten dat normalisatie bereikte, gedefinieerd als 34 of 43 E/l, afhankelijk van leeftijd en geslacht.

^b Aantal patiënten dat normalisatie bereikte, gedefinieerd als 34-59 E/l, afhankelijk van leeftijd en geslacht. Geëvalueerd bij patiënten met afwijkende uitgangswaarden (n=36 voor sebelipase alfa; n=29 voor placebo).

^c Geëvalueerd bij patiënten bij wie MEGE-MRI-beoordelingen zijn uitgevoerd (n=32 voor sebelipase alfa; n=25 voor placebo).

^d P-waarden zijn afkomstig van de exacte test van Fisher voor normalisatie van eindpunten en de rang-som-test van Wilcoxon voor alle overige eindpunten.

Paarsgewijze leverbiopten bij aanvang en in week 20 waren beschikbaar bij een subgroep van patiënten (n=26). Van de patiënten met paarsgewijze leverbiopten had 63% (10/16) van de met sebelipase alfa behandelde patiënten een verbetering in leversteatose (daling met ten minste $\geq 5\%$), zoals gemeten aan de hand van morfometrie, ten opzichte van 40% (4/10) van de placebopatiënten. Dit verschil was niet statistisch significant.

Open-label periode

Patiënten die deelnamen aan onderzoek LAL-CL02 kwamen in aanmerking om de behandeling voort te zetten in *open-label* periodes van het onderzoek. Zesenzestig (66) patiënten werden opgenomen in de eerste *open-label* periode (maximaal 130 weken) bij een dosis sebelipase alfa van 1 mg/kg eenmaal per twee weken. Bij patiënten die sebelipase alfa hadden gekregen tijdens de dubbelblinde periode werden dalingen van de ALT-waarde gehandhaafd tijdens de eerste 20 weken van de behandeling en verdere verbeteringen werden waargenomen in lipidenparameters, waaronder waarden van LDL-cholesterol en HDL-cholesterol. Bij 12 van de 66 patiënten in de *open-label* periode werd de dosis op basis van de klinische respons verhoogd tot 3 mg/kg eenmaal per twee weken.

Placebopatiënten hadden aanhoudend verhoogde serumtransaminasewaarden en abnormale serumlipidenwaarden tijdens de dubbelblinde periode. In overeenstemming met wat werd waargenomen bij de met sebelipase alfa behandelde patiënten tijdens de dubbelblinde periode, leidde het instellen van behandeling met sebelipase alfa tijdens de *open-label* periode tot snelle verbeteringen in ALT-waarden en in lipidenparameters, waaronder waarden voor LDL-cholesterol en HDL-cholesterol.

De verbeteringen in ALT-waarden en in lipidenparameters (waarden voor LDL-cholesterol en HDL-cholesterol) werden gehandhaafd tijdens de *open-label* voortgezette behandelingsperiode tot 256 weken (5 jaar), met een totale gemiddelde behandelingsduur van 42,5 maanden.

Onderzoek LAL-CL01/LAL-CL04

In een afzonderlijk *open-label* onderzoek (LAL-CL01/LAL-CL04) bij volwassen patiënten met LAL-deficiëntie werden verbeteringen in serumtransaminase- en lipidenwaarden gehandhaafd gedurende de 260 weken durende behandelingsperiode. Acht van de negen patiënten schakelden van onderzoek LAL-CL01 na 4 weken behandeling (0,35 mg/kg qw, 1 mg/kg qw of 3 mg/kg qw) over naar onderzoek LAL-CL04 (1 mg/kg q2w of 3 mg/kg q2w), waarbij 5 patiënten een dosis van 1 mg/kg q2w kregen en 3 patiënten een dosis van 3 mg/kg q2w kregen. Tijdens de periode waarin de patiënten niet behandeld werden met sebelipase alfa werden verhogingen in serumtransaminasewaarden en LDL-cholesterol en dalingen in HDL-cholesterol waargenomen.

Onderzoek LAL-CL06

LAL-CL06 was een multicentrisch, *open-label* onderzoek bij 31 kinderen en volwassenen met LAL-deficiëntie en was opgezet voor patiënten die mogelijk niet in aanmerking kwamen voor eerdere klinische onderzoeken wegens leeftijd, ziekteprogressie, eerdere behandeling met hematopoëtische stamceltransplantatie of levertransplantatie, minder vaak voorkomende ziektemanifestaties of ziektekenmerken die deelname aan een placebogecontroleerd onderzoek uitsloten. Ten minste 4 patiënten in het onderzoek dienden tussen 2 en 4 jaar oud te zijn. Het onderzoek bestond uit een screeningsperiode van maximaal 45 dagen, een behandelingsperiode van maximaal 96 weken en een voortgezette behandelingsperiode van maximaal 48 weken (met maximaal 144 weken behandeling in totaal). De mediane duur van de blootstelling aan sebelipase alfa was 33 maanden (bereik: 14 tot 33,5 maanden).

Achtentwintig van de 31 patiënten voltooiden de 96 weken durende behandelingsperiode (1 patiënt stopte met de behandeling in week 61 na intrekking van de toestemming, 1 patiënt stopte in week 64 wegens zwangerschap en 1 patiënt stopte in week 76 wegens overschakeling op een commerciële therapie). Vijfentwintig van de 28 patiënten die de 96 weken durende behandelingsperiode hadden voltooid, bleven de behandeling met sebelipase alfa toegediend krijgen tijdens de voortgezette behandelingsperiode. Alle 31 patiënten kregen sebelipase alfa in een startdosis van 1 mg/kg q2w. Bij 13 van de 31 patiënten werd de dosis verhoogd, zoals toegestaan volgens het onderzoeksprotocol. Bij 11 van deze 13 patiënten werd de dosis initieel verhoogd van 1 mg/kg q2w naar 3 mg/kg q2w, en bij 4 van deze patiënten werd de dosis verder verhoogd naar 3 mg/kg qw.

Ongeveer 75% van de patiënten had verhoogde serumtransaminasen (ALT/AST) bij de uitgangssituatie en ongeveer de helft van de patiënten had waarden $> 1,5 \times \text{ULN}$. Dalingen in ALT en AST werden waargenomen tegen week 4 en bleven gehandhaafd tijdens langdurige behandeling met sebelipase alfa, met gemiddelde veranderingen vanaf de uitgangssituatie tot week 144 van respectievelijk -40,3 E/l (-32,0%) en -42,2 E/l (34,2%).

Voorbijgaande verhogingen in totaal cholesterol, non-HDL-C en LDL-C werden kort na aanvang van de behandeling (week 4) waargenomen en bij de volgende beoordeling in week 8 waren de waarden vervolgens gedaald tot onder de uitgangswaarden. Deze waarneming komt overeen met de mobilisatie van geaccumuleerde lipidesubstraten vanuit de aangetaste weefsels en is waargenomen in eerdere klinische onderzoeken met sebelipase alfa. Voortgezette, langdurige behandeling met sebelipase alfa leidde tot een verbetering in het serumlipidenprofiel, met gemiddelde veranderingen vanaf de uitgangssituatie tot week 144 in LDL-C, triglyceriden en non-HDL-C van respectievelijk -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl en -63,7 mg/dl, en gemiddelde procentuele veranderingen van respectievelijk -31,2%, -19,1% en -30,3%. Er werd een verhoging in HDL-C waargenomen, met een gemiddelde verhoging vanaf de uitgangssituatie tot week 144 van 10,2 mg/dl en een gemiddelde procentuele verhoging van 39,7%.

Leverbiopsiegegevens bij kinderen en de volwassen populatie

Leverbiopsie is de aanvaarde standaard voor histologische beoordeling van leverziekteactiviteit en fibrose, ondanks beperkingen zoals variabiliteit in de bemonstering, mogelijke complicaties van een invasieve techniek en een subjectieve scoretoekenning.

De leverbiopten van 59 patiënten die waren opgenomen in onderzoek LAL-CL02 en LAL-CL06 werden beoordeeld door een onafhankelijke patholoog in een centrale instelling, die geblindeerd was voor het tijdstip van de beoordeling en de toegewezen behandeling. Alle biopten werden semikwantitatief beoordeeld op histologische eigenschappen zoals de Ishak-fibrosescore, portale ontsteking, lobulaire ontsteking, macrovesiculaire steatose en microvesiculaire steatose. Er werd gebruik gemaakt van computerondersteunde morfometrie om het percentage steatose, fibrogene cellen, collageen en macrofagen te kwantificeren.

De leverbiopten konden met behulp van de Ishak-fibrosescore beoordeeld worden bij 59 patiënten in de uitgangssituatie en 38 patiënten in maand 12 (d.w.z. na 12 maanden blootstelling aan sebelipase alfa). Bij 36 patiënten werd de Ishak-score zowel in de uitgangssituatie als in maand 12 gemeten.

In de uitgangssituatie hadden 3 van de 59 patiënten (5%) een Ishak-score van 0 (geen fibrose) en 15 (25%) patiënten een Ishak-score van 6, wijzend op vastgestelde of gevorderde cirrose. De Ishak-score verbeterde tegen maand 12, toen 9 van de 38 patiënten (24%) een Ishak-score van 0 en 7 patiënten (18%) een Ishak-score van 6 hadden. In totaal hadden 31 van de 36 patiënten (86,1%) een Ishak-score die was verbeterd of die niet verslechterde in maand 12. Er waren 10 patiënten (28%) met een afname van ≥ 2 punten in de Ishak-score vanaf de uitgangssituatie tot maand 12, waaronder veranderingen van stadium 2 naar stadium 0, van stadium 3 naar stadia 1 en 0, van stadium 5 naar stadium 0 (afname van > 3 punten), en van stadium 6 naar stadia 4 en 3. In totaal vertoonden deze 10 patiënten met een afname van ≥ 2 punten in de Ishak-stadiumscore in dezelfde periode ook aanzienlijke verbeteringen in andere onderzoeksgerelateerde beoordelingen zoals een daling in ALT, LDL-C, HDL-C en non-HDL-C.

Op basis van de geschiktheidscriteria voor deelname werd over het algemeen verwacht dat patiënten in onderzoek LAL-CL06 meer cirrose en moeilijk te behandelen ziekte zouden vertonen dan de patiënten in onderzoek LAL-CL02, wegens meer gevorderde leverziekte in de uitgangssituatie. De bevindingen op basis van de leverbiopsieën in onderzoek LAL-CL02 en LAL-CL06 kwamen met elkaar overeen. In de uitgangssituatie hadden de meeste patiënten in beide onderzoeken microvesiculaire steatose (57 van de 59; 97%), onder wie 45 van de 59 patiënten (76%) met een score 4 (schaal van 0 - 4, met 'ernstig' gedefinieerd als '4' en equivalent aan $> 66\%$ aantasting/vervanging van hepatocyten), zoals verwacht op basis van de onderliggende ziekte. In maand 12 was het aantal patiënten met ernstige microvesiculaire steatose gedaald, met 17 van de 38 patiënten (45%) die $> 66\%$ aantasting/vervanging van hepatocyten (score 4) vertoonden.

Pediatrische patiënten

Achtentachtig van de 125 patiënten (70%) die sebelipase alfa kregen tijdens klinische onderzoeken waren in het leeftijdsbereik tussen baby en adolescent (1 maand tot 18 jaar) op het moment van de eerste dosis. De gegevens die momenteel beschikbaar zijn, worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Register van LAL-deficiëntie

Medische beroepsbeoefenaren of beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden aangemoedigd om aan het register van LAL-deficiëntie deel te nemen en er alle patiënten in te registreren bij wie LAL-deficiëntie is gediagnosticeerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van sebelipase alfa bij kinderen en volwassenen werd bepaald aan de hand van een farmacokinetische populatieanalyse van 102 patiënten met LAL-deficiëntie die intraveneuze infusies kregen met sebelipase alfa in 4 klinische onderzoeken, LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 en LAL-CL06 (tabel 4).

De voorspelde farmacokinetische en blootstellingsparameters van sebelipase alfa op basis van klinische onderzoeken worden per leeftijdsgroep weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gemiddelde (SD) voorspelde farmacokinetische en blootstellingsparameters na herhaalde toediening van 1 mg/kg sebelipase alfa bij patiënten met LAL-deficiëntie per leeftijdsgroep

Parameter	Leeftijd < 4 jaar (N = 5)	Leeftijd 4 tot < 12 jaar (N = 32)	Leeftijd 12 tot < 18 jaar (N = 34)	Leeftijd ≥ 18 jaar (N = 31)
CL (l/uur)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/uur)	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 _{1/2β} (uur)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × uur/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Opmerking: de schattingen zijn afgeleid van gegevens afkomstig van onderzoek LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 en LAL-CL06.

AUC_{ss} = gebied onder de serumconcentratie/tijd-curve bij *steady-state*; CL = klaring; C_{max,ss} = maximale waargenomen serumconcentratie onder *steady-state* omstandigheden; PK = farmacokinetiek; Q = perifere klaring; t_{1/2β} = terminale eliminatiehalfwaardetijd; V_c = centraal distributievolume; V_{ss} = distributievolume bij *steady-state*

Lineariteit/non-lineariteit

Wegens beperkte gegevens bij hoge blootstellingen kan er geen conclusie worden getrokken met betrekking tot de lineariteit van de farmacokinetiek van sebelipase alfa. Er werd geen accumulatie van het geneesmiddel waargenomen na toediening van 1 mg/kg of 3 mg/kg elke twee weken, hoewel waarnemingen met betrekking tot de accumulatie van het geneesmiddel bij 3 mg/kg elke de twee weken gebaseerd zijn op een beperkt aantal patiënten. Op basis van de relatief snelle klaring van het geneesmiddel wordt er geen accumulatie verwacht na toediening eenmaal per week.

Speciale populaties

Tijdens de covariantieanalyse van het farmacokinetische populatiemodel voor sebelipase alfa bleken leeftijd, geslacht en enzymrijping geen significante invloed te hebben op CL (geneesmiddelklaring) en V_c (centraal distributievolume) van sebelipase alfa. Lichaamsgewicht en lichaamsoppervlakte zijn belangrijke covariaten voor CL. Sebelipase alfa is niet onderzocht bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder.

Er is beperkte informatie over de farmacokinetiek van sebelipase alfa bij niet-Kaukasische etnische groepen.

Sebelipase alfa is een eiwit en de verwachting is dat het metabolisch wordt afgebroken via peptidehydrolyse. Bijgevolg wordt niet verwacht dat een leverfunctiestoornis invloed heeft op de farmacokinetiek van sebelipase alfa. Gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis ontbreken.

Eliminatie van sebelipase alfa via de nieren wordt beschouwd als een minder belangrijke route voor de klaring. Gegevens over patiënten met een nierfunctiestoornis ontbreken.

Immunogeniciteit

Zoals voor elk therapeutisch eiwit geldt, bestaat er een kans op het ontstaan van immunogeniciteit (zie rubriek 4.8).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde

dosering bij ratten en apen, of vruchtbaarheid, embryofetale en peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten en konijnen. Langdurig toxiciteitsonderzoek bij jonge cynomolgus-ape hebben geen toxiciteit aangetoond bij doses tot 3 maal de aanbevolen dosis bij zuigelingen en 10 maal de aanbevolen dosis bij volwassenen/kinderen. Er werden geen nadelige bevindingen waargenomen in onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen bij doses tot ten minste 10 maal de aanbevolen dosis bij volwassenen/kinderen en evenmin in onderzoek naar de vruchtbaarheid en peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten bij doses tot 10 maal de aanbevolen dosis bij volwassenen/kinderen.

Er is geen onderzoek uitgevoerd om de mutageniciteit en carcinogeniciteit van sebelipase alfa te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Citroenzuurmonohydraat
Humaan serumalbumine
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 2 jaar.

Na verdunning: Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond tot 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, of tot 12 uur beneden 25 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en is dit normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, of tot 12 uur beneden 25 °C, tenzij het verdunnen plaatsvindt bij gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere glazen injectieflacon (type I) met een gesiliconiseerde butylrubber stop, en een aluminium afdichting met een plastic *flip-off* dop, die 10 ml concentraat bevat.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon van KANUMA is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. KANUMA moet worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie met een aseptische techniek.

De verdunde oplossing moet worden toegediend bij patiënten met een infusieset met een lage eiwitbinding voorzien van een *in-line* filter van 0,2 µm met lage eiwitbinding, met een oppervlakgebied dat groter is dan 4,5 cm², al naargelang beschikbaar, om verstopping van het filter te voorkomen.

De sebelipase alfa-infusie bereiden

KANUMA moet worden bereid en gebruikt overeenkomstig de volgende stappen. Een aseptische techniek moet worden gebruikt.

- Het aantal injectieflacons dat moet worden verdund voor de infusie moet worden bepaald op basis van het gewicht van de patiënt en de voorgeschreven dosis.
- Het wordt aanbevolen dat de injectieflacons van KANUMA op een temperatuur tussen 15 °C en 25 °C zijn voordat ze worden verdund om de vorming van eiwitdeeltjes van sebelipase alfa in de oplossing tot een minimum te beperken. De injectieflacons mogen niet langer dan 24 uur buiten de koelkast staan voordat ze worden verdund voor infusie. De injectieflacons mogen niet worden ingevroren, verwarmd of in de magnetron verwarmd en moeten worden beschermd tegen licht.
- De injectieflacons mogen niet worden geschud. Het concentraat in de injectieflacons moet vóór verdunning visueel worden gecontroleerd; het concentraat moet helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins gekleurd (geel) zijn. Vanwege de proteïneachtige aard van het geneesmiddel, kan enige flocculatie (bijvoorbeeld dunne, doorzichtige vezels) aanwezig zijn in het concentraat in de injectieflacon, hetgeen aanvaardbaar is voor gebruik.
- Niet gebruiken als het concentraat troebel is, of vreemde deeltjes bevat.
- Tot 10 ml concentraat moet langzaam worden opgetrokken uit elke injectieflacon en verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. Zie tabel 5 voor de aanbevolen totale infusievolumes volgens gewichtsbereik. De oplossing moet voorzichtig worden gemengd en mag niet worden geschud.

Tabel 5: Aanbevolen infusievolumes*

	Dosis van 1 mg/kg	Dosis van 3 mg/kg	Dosis van 5 mg/kg**
Gewichtsbereik (kg)	Totaal infusievolume (ml)	Totaal infusievolume (ml)	Totaal infusievolume (ml)
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

* Het infusievolume moet worden gebaseerd op de voorgeschreven dosis en moet worden bereid tot een uiteindelijke concentratie van sebelipase alfa van 0,1-1,5 mg/ml.

** Voor patiënten met LAL-deficiëntie die is opgetreden in de eerste 6 levensmaanden, die geen optimale klinische respons bereiken met een dosis van 3 mg/kg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1033/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 augustus 2015
Datum van laatste verlenging: 23 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan het in de handel brengen van Kanuma in elke lidstaat dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) de inhoud en lay-out van het voorlichtingsmateriaal, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, overeen te komen met de nationale bevoegde instantie.

Het voorlichtingsmateriaal is bedoeld om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan te moedigen om patiënten te registreren in het prospectieve register voor ziekte en klinische uitkomst van patiënten met lysosomale zure lipase (LAL)-deficiëntie om de werkzaamheid en veiligheid te monitoren van Kanuma (register van LAL-deficiëntie), met name met betrekking tot overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, en ontwikkeling van antigeenemiddelantilichamen (ADA), hetgeen invloed heeft op de respons op het geneesmiddel.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat, in elke lidstaat waar Kanuma in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat ze Kanuma gebruiken toegang hebben tot het voorlichtingsmateriaal. Het voorlichtingsmateriaal voor artsen dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende essentiële elementen te bevatten:

- Waarschuwing en voorzorgsmaatregelen over het risico van overgevoeligheid, waaronder anafylaxie, of ontwikkeling van ADA, met name met betrekking tot symptomen, het moment waarop de eerste tekenen optreden en ernst.
- Informatie over hoe patiënten moeten worden behandeld die ernstige overgevoelighedsreacties hebben, waaronder anafylaxie.
- Gegevens over hoe mogelijke vorming van ADA moet worden gemonitord na het instellen van behandeling met Kanuma, met name bij patiënten die Kanuma krijgen en die klinisch belangrijke overgevoelighedsreacties hebben of bij wie de klinische respons mogelijk verdwijnt.
- Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg informeren dat het de verantwoordelijkheid is van de vergunninghouder om de test te leveren voor het monitoren van ADA-positieve patiënten, met inbegrip van de modaliteiten om de test aan te vragen.
- Informatie over het lopende register van LAL-deficiëntie, waaronder het belang van patiënten registreren, ook die niet worden behandeld met Kanuma, en de modaliteiten voor deelname.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Onderzoek naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): register van LAL-deficiëntie: niet-interventioneel, multicentrisch, prospectief register over ziekte en klinische uitkomst van patiënten met lysosomale zure lipase-deficiëntie om de ziekte, de progressie ervan en eventuele complicaties die ermee verband houden beter te begrijpen, en om de werkzaamheid (normalisatie van de leverfunctie) en veiligheid van Kanuma (met name overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, en ontwikkeling van antigeenemiddelantilichamen, hetgeen mogelijk invloed heeft op de respons op geneesmiddel) op lange termijn te evalueren volgens het overeengekomen protocol.	Tussentijdse rapporten elke 2 jaar verwacht Eindrapport van het onderzoek verwacht in januari 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KANUMA 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
sebelipase alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat bevat 2 mg sebelipase alfa. Elke injectieflacon bevat 20 mg sebelipase alfa in een oplossing van 10 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Natriumcitraat

Citroenzuurmonohydraat

Humaan serumalbumine

Water voor injectie

Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon van 10 ml

20 mg/10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik na verdunning.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1033/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON VAN 10 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

KANUMA 2 mg/ml steriel concentraat
sebelipase alfa
IV gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg/10 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

KANUMA 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie sebelipase alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u of uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KANUMA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KANUMA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

KANUMA bevat de werkzame stof sebelipase alfa. Sebelipase alfa is vergelijkbaar met het van nature voorkomende enzym lysosomale zure lipase (LAL), hetgeen het lichaam gebruikt om vetten af te breken. Het wordt gebruikt om patiënten van alle leeftijden te behandelen met deficiëntie van het lysosomale zure lipase (LAL-deficiëntie).

LAL-deficiëntie is een genetische aandoening die leidt tot leverbeschadiging, hoge cholesterol in het bloed en andere complicaties als gevolg van een opstapeling van bepaalde soorten vetten (cholesterylesters en triglyceriden).

Hoe werkt dit middel?

Dit geneesmiddel is een enzymvervangende therapie. Dit wil zeggen dat het het ontbrekende of beschadigde LAL-enzym vervangt bij patiënten met LAL-deficiëntie. De werking van dit geneesmiddel vindt plaats door het verlagen van de opstapeling van vet wat medische complicaties veroorzaakt, waaronder verminderde groei, leverbeschadiging en hartcomplicaties. Het verbetert ook de bloedwaarden van vetten, waaronder verhoogde LDL (slechte cholesterol) en triglyceriden.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U of uw kind heeft levensbedreigende allergische reacties ervaren op eieren of op een van de stoffen in dit geneesmiddel, die niet onder controle kunnen worden gebracht wanneer u of uw kind het geneesmiddel opnieuw krijgt. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Als u of uw kind wordt behandeld met KANUMA, kunt u of kan uw kind een bijwerking hebben terwijl u of uw kind het geneesmiddel toegediend krijgt of in de uren na de infusie (zie rubriek 4). Dit noemt men een reactie op de infusie die soms ernstig kan zijn en kan bestaan uit een allergische reactie die levensbedreigend kan zijn en waarvoor medische behandeling nodig kan zijn. De eerste keer dat u of uw kind KANUMA toegediend krijgt, moet u of uw kind gedurende 1 uur door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in de gaten worden gehouden om na te gaan of er tekenen van een reactie op de infusie optreden. **Als u of uw kind een dergelijke ernstige reactie op de infusie heeft, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.** Als u of uw kind een reactie op de infusie heeft, is het mogelijk dat u of uw kind bijkomende geneesmiddelen krijgt om latere reacties te behandelen of helpen te voorkomen. Deze geneesmiddelen kunnen bestaan uit antihistaminica, koortsverlagende geneesmiddelen en/of corticosteroiden (een soort van ontstekingsremmende geneesmiddelen). Als de reactie op de infusie ernstig is, is het mogelijk dat uw arts de infusie met KANUMA stopzet en een geschikte medische behandeling begint.
- Tijdens de behandeling kunnen er zich bloedeiwitten tegen KANUMA ontwikkelen, ook antigeneesmiddelantilichamen genoemd. Neem contact op met uw arts als u merkt dat KANUMA minder goed werkt.
- Dit geneesmiddel kan eiwitten van eieren bevatten. Als u of uw kind een allergie voor eieren of een voorgeschiedenis voor een allergie voor eieren heeft, moet u het uw arts of verpleegkundige vertellen (zie **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**).

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast KANUMA nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sebelipase alfa bij zwangere vrouwen. Uit voorzorg mag u KANUMA niet toegediend krijgen als u zwanger bent.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sebelipase alfa in de moedermelk terechtkomt. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of wilt geven. Uw arts zal u dan helpen beslissen of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met KANUMA moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met KANUMA voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

KANUMA kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken. Eén van de bijwerkingen van sebelipase alfa is duizeligheid, wat invloed kan hebben op uw rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken.

KANUMA bevat natrium

Bij gebruik van de aanbevolen dosering bevat dit middel na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie voor intraveneuze toediening 33 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout). Dit komt overeen met 1,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Vertel het uw arts als u of uw kind een gecontroleerd natriumdiet volgt.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De dosis die u of uw kind krijgt, is gebaseerd op uw lichaamsgewicht of dat van uw kind.

Zuigelingen (< 6 maanden oud)

Voor patiënten die tekenen en symptomen hebben van de ziekte wanneer ze een zuigeling zijn, is de aanbevolen startdosering 1 mg/kg of 3 mg/kg eenmaal per week. Dosisaanpassingen kunnen worden overwogen op basis van hoe goed uw kind op de behandeling reageert.

Kinderen en volwassenen

De aanbevolen dosering is 1 mg per kg lichaamsgewicht eenmaal per twee weken via een druppelinfusie in een ader. Dosisaanpassingen kunnen worden overwogen op basis van hoe goed de patiënt op de behandeling reageert.

Elke infusie duurt ongeveer 1 tot 2 uur. Het is mogelijk dat uw arts of verpleegkundige u of uw kind gedurende nog een uur na de infusie opvolgt. KANUMA moet op een zo jong mogelijke leeftijd worden gestart en is bedoeld voor langdurig gebruik.

Uw arts of verpleegkundige zal u of uw kind KANUMA geven via een infusie in een ader. Het geneesmiddel moet worden verdund voordat u of uw kind het toegediend krijgt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen zijn waargenomen terwijl patiënten het geneesmiddel toegediend kregen of kort erna (reacties op de infusie). De ernstigste bijwerkingen kunnen bestaan uit een allergische reactie (zeer vaak waargenomen [kunnen meer dan 1 op de 10 personen treffen] bij zuigelingen jonger dan 6 maanden, of vaak [kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen] bij kinderen en volwassenen) met symptomen, waaronder ademhalingsproblemen, snelle ademhaling, snelle hartslag, ongemakkelijk gevoel op de borstkas, milde zwelling van de oogleden, rode ogen, loopneus, opvlieger, netelroos, jeuk, diarree, bleekheid, piepende ademhaling, minder zuurstof in het bloed, rode huid en prikkelbaarheid. **Als u of uw kind een dergelijke symptomen heeft, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.** Als u of uw kind een reactie op de infusie heeft, is het mogelijk dat u of uw kind bijkomende geneesmiddelen krijgt om latere reacties te behandelen of helpen te voorkomen. Als de reactie op de infusie ernstig is, is het mogelijk dat uw arts de infusie met KANUMA in de ader stopzet en een geschikte medische behandeling begint.

Zeer vaak voorkomende (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen) bijwerkingen gemeld bij zuigelingen (1 tot 6 maanden oud) zijn:

Overgevoeligheid (prikkelbaarheid, opgewondenheid, braken, netelroos, eczeem, jeuk, bleekheid en overgevoeligheid voor het geneesmiddel), ernstige allergische reacties (anafylactische reacties)

Zwelling van de oogleden

Snelle hartslag

Ademhalingsproblemen

Diarree, braken

Huiduitslag, huiduitslag met zwelling

Koorts

Minder zuurstof in het bloed, hoge bloeddruk, snelle ademhaling, ontstaan van bloedeiwitten

Zeer vaak voorkomende (komen voor bij 1 op de 10 personen of meer) bijwerkingen gemeld bij kinderen en jongeren (4 tot 18 jaar oud) en volwassenen zijn:

Overgevoeligheid (koude rillingen, eczeem, gezwollen keel, misselijkheid, jeuk en netelroos)

Duizeligheid

Buikpijn, diarree

Vermoeidheid, koorts

Vaak voorkomende (komen voor bij niet meer dan 1 op de 10 personen) bijwerkingen gemeld bij kinderen en jongeren (4 tot 18 jaar oud) en volwassenen zijn:

Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
Snelle hartslag
Rode huid, lage bloeddruk
Kortademigheid
Opgeblazen buik
Huiduitslag, rode gezwollen huid
Ongemakkelijk gevoel op de borstkas, reactie op de plaats van de infusie

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor verdunde oplossingen is onmiddellijk gebruik aanbevolen. Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze worden bewaard tot 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of tot 12 uur beneden 25 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sebelipase alfa. Elke ml concentraat bevat 2 mg sebelipase alfa. Elke injectieflacon bevat 20 mg sebelipase alfa in 10 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumcitraat (zie rubriek 2 onder 'KANUMA bevat natrium'), citroenzuurmonohydraat, humaan serumalbumine en water voor injectie.

Hoe ziet KANUMA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KANUMA wordt geleverd als een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat). Het is een oplossing die helder tot enigszins opaalachtig is, en kleurloos tot enigszins gekleurd.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon bevat 10 ml concentraat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Elke injectieflacon van KANUMA is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. KANUMA moet worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie met een aseptische techniek.

De verdunde oplossing moet worden toegediend bij patiënten met een infusieset met een lage eiwitbinding voorzien van een *in-line* filter van 0,2 µm met lage eiwitbinding, met een oppervlakgebied dat groter is dan 4,5 cm², al naargelang beschikbaar, om verstopping van het filter te voorkomen.

De sebelipase alfa-infusie bereiden

KANUMA moet worden bereid en gebruikt overeenkomstig de volgende stappen. Een aseptische techniek moet worden gebruikt.

- Het aantal injectieflacons dat moet worden verdund voor de infusie moet worden bepaald op basis van het gewicht van de patiënt en de voorgeschreven dosis.
- Het wordt aanbevolen dat de injectieflacons van KANUMA op een temperatuur tussen 15 °C en 25 °C zijn voordat ze worden verdund om de vorming van eiwitdeeltjes van sebelipase alfa in de oplossing tot een minimum te beperken. De injectieflacons mogen niet langer dan 24 uur buiten de koelkast staan voordat ze worden verdund voor infusie. De injectieflacons mogen niet worden ingevroren, verwarmd of in de magnetron verwarmd en moeten worden beschermd tegen licht.
- De injectieflacons mogen niet worden geschud. Het concentraat in de injectieflacons moet vóór verdunning visueel worden gecontroleerd; het concentraat moet helder tot enigszins opaalachtig,

kleurloos tot enigszins gekleurd (geel) zijn. Vanwege de proteïneachtige aard van het geneesmiddel, kan enige flocculatie (bijvoorbeeld dunne, doorzichtige vezels) aanwezig zijn in het concentraat in de injectieflacon, hetgeen aanvaardbaar is voor gebruik.

- d. Niet gebruiken als het concentraat troebel is, of vreemde deeltjes bevat.
- e. Tot 10 ml concentraat moet langzaam worden opgetrokken uit elke injectieflacon en verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. Zie tabel 1 voor de aanbevolen totale infusievolumes volgens gewichtsbereik. De oplossing moet voorzichtig worden gemengd en mag niet worden geschud.

Tabel 1: Aanbevolen infusievolumes*

	Dosis van 1 mg/kg	Dosis van 3 mg/kg	Dosis van 5 mg/kg**
Gewichtsbereik (kg)	Totaal infusievolume (ml)	Totaal infusievolume (ml)	Totaal infusievolume (ml)
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

* Het infusievolume moet worden gebaseerd op de voorgeschreven dosis en moet worden bereid tot een uiteindelijke concentratie van sebelipase alfa van 0,1-1,5 mg/ml.

** Voor patiënten met LAL-deficiëntie die is opgetreden in de eerste 6 levensmaanden, die geen optimale klinische respons bereiken met een dosis van 3 mg/kg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.