

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

KANUMA 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 2 mg sebelipas alfa (sebelipasum alfa)*.

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller 20 mg sebelipas alfa.

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

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 33 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till svagt opalescent, färglös till svagt färgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

Patienter med snabbt progredierande LAL-brist med debut under de första 6 levnadsmånaderna

Rekommenderad startdos för spädbarn (< 6 månader gamla) med snabbt progredierande LAL-brist är antingen 1 mg/kg eller 3 mg/kg administrerat som en intravenös infusion en gång per vecka, beroende på patientens kliniska status. En högre startdos på 3 mg/kg ska övervägas baserat på sjukdomens svårighetsgrad och snabb progressionstakt.

Dosökning ska övervägas baserat på suboptimalt behandlingssvar enligt kliniska och biokemiska kriterier, såsom dålig tillväxt (särskilt omfånget mitt på överarmen, MUAC), försämrade biokemiska markörer (t.ex. levertransaminaser, ferritin, C-reaktivt protein och koagulationsparametrar), bestående eller förvärrad organomegali, ökad frekvens av samtidiga infektioner, samt bestående försämring av andra symtom (t.ex. gastrointestinala symtom):

- dosökning till 3 mg/kg ska övervägas vid suboptimalt kliniskt svar
 - ytterligare dosökning upp till 5 mg/kg ska övervägas vid kvarstående suboptimalt kliniskt svar.
- Ytterligare dosjusteringar, t.ex. dosminskning eller förlängt dosintervall, kan göras på individuell basis baserat på i vilken omfattning behandlingsmålen uppnås och bibehålls. I kliniska studier har doser från 0,35 till 5 mg/kg en gång i veckan utvärderats, där en patient fick en högre dos om 7,5 mg/kg en gång i veckan. Högre doser än 7,5 mg/kg har inte studerats.

Pediatrika och vuxna patienter med LAL-brist

Rekommenderad dos för barn och vuxna som inte har snabbt progredierande LAL-brist före 6 månaders ålder är 1 mg/kg administrerat som en intravenös infusion en gång varannan vecka. Dosökning till 3 mg/kg en gång varannan vecka ska övervägas baserat på suboptimalt behandlingssvar enligt kliniska biokemiska kriterier såsom dålig tillväxt, bestående eller försämrade biokemiska markörer (t.ex. parametrar för leverskada [ALAT, ASAT], parametrar för lipidmetabolism [totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider]), bestående eller förvärrad organomegali samt bestående försämring av andra symtom (t.ex. gastrointestinala symtom).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen doseringsjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion baserat på aktuell kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för sebelipas alfa (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen doseringsjustering rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion baserat på aktuell kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för sebelipas alfa (se avsnitt 5.2).

Äldre population (≥ 65 år)

Säkerhet och effekt för sebelipas alfa för patienter över 65 år har inte utvärderats och inga alternativa dosregimer kan rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Överviktiga patienter

Säkerhet och effekt för sebelipas alfa för överviktiga patienter har inte utvärderats noga och inga alternativa dosregimer kan därför i dagsläget rekommenderas för dessa patienter.

Pediatrik population

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

Administreringsätt

KANUMA är endast avsett för intravenös (i.v.) användning.

Den totala infusionsvolymen bör administreras under cirka 2 timmar. En 1-timmесinfusion kan övervägas för de patienter som erhåller dosen 1 mg/kg efter det att patientens tolerabilitet har fastställts. (För rekommenderade infusionsvolym, se avsnitt 6.6.) Infusionsperioden kan förlängas i händelse av dosupptrappning.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

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

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

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

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

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

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet. I det kliniska programmet för sebelipas alfa testades patienterna rutinmässigt för anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot sebelipas alfa för att fastställa potentialen för immunogenicitet hos sebelipas alfa. Patienter som testades positiva för ADA testades även för hämmande antikroppsaktivitet. Förekomsten av hämmande aktivitet har detekterats vid vissa tidpunkter efter baslinjen i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Ingen generell slutsats kan dras om sambandet mellan utveckling av ADA/NAb och associerade överkänslighetsreaktioner eller suboptimalt kliniskt svar.

I kliniska studier utvecklade tre patienter som var homozygota för en deletion som berörde båda allelerna i generna lipas A, lysosomalt surt lipas (LIPA) och kolesterol 25-hydroxylas, en hämmande antikroppsaktivitet associerad med suboptimalt kliniskt svar. Dessa patienter behandlades antingen med enbart immunmodulerande behandling eller i kombination med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) eller benmärgstransplantation (BMT), vilket resulterade i förbättrat kliniskt svar på sebelipas alfa.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 33 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,7 % av det av WHO rekommenderade högsta dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen. Läkemedlet administreras i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning (se avsnitt 6.6). Detta bör beaktas av patienter som står på en natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

KANUMA kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar i form av yrsel har rapporterats vid användning av sebelipas alfa, vilket skulle kunna påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Data som beskrivs nedan avser exponering för sebelipas alfa hos 125 patienter vid doser från 0,35 mg/kg en gång varannan vecka till 7,5 mg en gång i veckan i kliniska studier (se avsnitt 5.1), med en behandlingsduration från 1 dag till 60,5 månader (5 år).

Av de 106 barn och vuxna som rekryterades till kliniska studier hade 102 (96,2 %) fått sebelipas alfa i en doseringsregim med 1 mg/kg en gång varannan vecka, med en medianexponeringstid på 33 månader (6, 59 månader). Medianexponeringstiden hos de 19 spädbarn som deltog i kliniska studier var 35,5 månader (1 dag till 60 månader).

De allvarligaste biverkningarna som uppkom hos 4 % av patienterna i kliniska studier var tecken och symtom som överensstämde med anafylaxi. Tecken och symtom inkluderade obehag i bröstet,

konjunktival hyperemi, dyspné, hyperemi, ögonlocksödem, rinorré, svår respiratorisk distress, takykardi, takypné, irritabilitet, rodnad, klåda, urtikaria, stridor, hypoxi, blekhet och diarré.

Biverkningslista i tabellform

Data i tabell 1 beskriver biverkningar som har rapporterats hos spädbarn som fått sebelipas alfa i kliniska studier. Data i tabell 2 beskriver biverkningar som har rapporterats hos barn och vuxna som fått sebelipas alfa i kliniska studier.

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

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats hos spädbarn som fått sebelipas alfa (N=19 patienter)

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Av MedDRA rekommenderad term	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet ^a Anafylaktisk reaktion ^b	Mycket vanliga
Ögon	Ögonlocksödem	Mycket vanliga
Hjärtat	Takykardi	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Respiratorisk distress	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar Diarré	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Makulopapulära utslag	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia Hypertermi	Mycket vanliga
Undersökningar	Närvaro av läkemedelsspecifika antikroppar Förhöjd kroppstemperatur Minskad syremättnad Förhöjt blodtryck Förhöjd hjärtfrekvens Förhöjd andningsfrekvens	Mycket vanliga

^a Kan omfatta irritabilitet, agitation, kräkningar, urtikaria, eksem, klåda, blekhet och läkemedelsöverkänslighet.

^b Inträffade hos 3 spädbarn behandlade i kliniska studier. Baseras på den rekommenderade termen ”anafylaktisk reaktion” och tillämpning av Sampson-kriterier för identifiering av tecken/symtom som överensstämmer med anafylaxi.

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats hos barn och vuxna som fått sebelipas alfa (N=106 patienter)

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Av MedDRA rekommenderad term	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet ^b	Mycket vanliga
	Anafylaktisk reaktion ^a	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Mycket vanliga
Hjärtat	Takykardi	Vanliga
Blodkärl	Hyperemi Hypotoni	Vanliga

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta Diarré	Mycket vanliga
	Uppsvälld buk	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Papulära utslag	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Pyrexia	Mycket vanliga
	Obehag i bröstet Reaktion vid infusionsstället ^c	Vanliga
Undersökningar	Förhöjd kroppstemperatur	Vanliga

^a Inträffade hos 2 patienter behandlade i kliniska studier. Baseras på den rekommenderade termen ”anafylaktisk reaktion” och tillämpning av Sampson-kriterier för identifiering av tecken/symtom som överensstämmer med anafylaxi.

^b Kan omfatta frossa, eksem, larynxödem, illamående, klåda och urtikaria.

^c Omfattar extravasering vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället och urtikaria vid infusionsstället.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

Fem av 125 (4 %) patienter som behandlades med sebelipas alfa i kliniska studier, inklusive 3 av 19 (16 %) spädbarn och 2 av 106 (2 %) barn och vuxna, fick allvarliga tecken och symtom som överensstämde med anafylaxi mot sebelipas alfa. Anafylaxi uppkom under infusionen så sent som 1 år efter den första behandlingen.

I kliniska studier fick 59 av 125 (47 %) sebelipas alfa-behandlade patienter, inklusive 13 av 19 (68 %) spädbarn och 46 av 106 (43 %) barn och vuxna, minst en överkänslighetsreaktion (identifierad med en validerad, förbestämd grupp av termer för identifiering av potentiella överkänslighetsreaktioner). Tecken och symtom som antingen överensstämde med eller kunde ha samband med en överkänslighetsreaktion och som uppkom hos två eller fler patienter var bland annat buksmärta, agitation, bronkospasm, frossa, diarré, ögonlocksödem, eksem, ansiktsödem, hypertoni, irritabilitet, larynxödem, svullna läppar, illamående, ödem, blekhet, klåda, pyrexia/förhöjd kroppstemperatur, hudutslag, takykardi, urtikaria och kräkning. De flesta reaktionerna uppkom under eller inom 4 timmar efter avslutad infusion.

Övergående hyperlipidemi

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

Immunogenicitet

Det finns en risk för immunogenicitet (se avsnitt 4.4). Patienter har utvecklat anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot sebelipas alfa. Jämfört med hos barn och vuxna sågs en högre frekvens av ADA-positiva resultat hos spädbarn (10/19 patienter).

Av 125 patienter med LAL-brist som deltog i de kliniska studierna var 19/125 (15,0 %) positiva för anti-läkemedelsantikroppar (ADA) vid testning vid någon tidpunkt efter påbörjad behandling med sebelipas alfa (9 barn och vuxna och 10 spädbarn). Hos barn och vuxna patienter med LAL-brist rapporterades ADA-positivitet som övergående och med generellt lägre titrar av ADA. Kvarstående ADA-positivitet observerades hos samtliga 10 spädbarn och kvarstående höga ADA-titrar sågs hos 3 av de 10 spädbarnen. Bland dessa 19 patienter hade 11 (58 %) även hämmande antikropsaktivitet (NAb) vid någon tidpunkt efter baslinjen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

I kliniska studier undersöktes doser av sebelipas alfa upp till 7,5 mg/kg en gång per vecka och inga specifika tecken eller symtom identifierades efter de högre doserna. För hantering av biverkningar, se avsnitt 4.4 och 4.8.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer;
ATC-kod: A16AB14

Brist på LAL (lysosomalt surt lipas)

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

Brist på LAL-enzymaktivitet leder till lysosomal ansamling av kolesterylestrar och triglycerider i olika cellpopulationer, organ och organsystem, bland annat i hepatocyter och makrofager. I levern leder denna ansamling till hepatomegali, förhöjt innehåll av fett i levern, transaminashöjning som visar på kronisk leverskada, och progress till fibros, cirros, och komplikationer för leversjukdom i slutstadiet. I mjälten leder LAL-brist till splenomegali, anemi och trombocytopeni. Lipidansamling i tarmväggen leder till malabsorption och utebliven tillväxt. Dyslipidemi är vanligt, med förhöjt LDL-kolesterol (low-density lipoprotein cholesterol) och triglycerider och lågt HDL-kolesterol (high-density lipoprotein cholesterol), associerat med förhöjt innehåll av fett i levern och transaminashöjningar. Förutom leversjukdom har patienter med LAL-brist en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och accelererad ateroskleros.

Verkningsmekanism

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

Sebelipas alfa binds till receptorer på cellytan via glykaner som uttrycks på proteinet och därefter internaliseras i lysosomer. Sebelipas alfa katalyserar den lysosomala hydrolysen av kolesterylestrar och triglycerider till fritt kolesterol, glycerol och fria fettsyror. Ersättning av LAL-enzymaktiviteten leder till minskat fettinnehåll i levern och lägre transaminaser, och möjliggör metabolism av kolesterylestrar och triglycerider i lysosomen, vilket leder till lägre LDL-kolesterol och icke-HDL-kolesterol, triglycerider, och öknings av HDL-kolesterol. Tillväxtökning sker som en följd av substratreduktion i tarmen.

Kliniska studier

Spädbarn med LAL-brist

Studie LAL-CL03

LAL-CL03 var en multicenter, öppen singelarmsstudie av sebelipas alfa på 9 patienter yngre än 24 månader, med fastställd diagnos på LAL-brist och utebliven tillväxt som debuterat före 6 månaders ålder. Patienterna hade även en snabbt progredierande leversjukdom och allvarlig hepatosplenomegali. Patienternas medianålder vid behandlingsstarten var 3 månader (intervall: 1 till 6 månader). Medianexponeringstiden för sebelipas alfa var 55,6 månader per patient (intervall: 1 dag till 6 månader). Patienterna fick sebelipas alfa 0,35 mg/kg en gång per vecka under de första 2 veckorna och sedan 1 mg/kg en gång per vecka. Baserat på kliniskt svar gjordes dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka så tidigt som 1 månad och upp till 20 månader efter att behandlingen inletts vid 1 mg/kg en gång per vecka till 6 patienter. Två av dessa 6 patienter fick därefter en högre dos på 5 mg/kg en gång per vecka, vilket var tillåtet enligt studieprotokollet.

Effekt bedömdes genom jämförelse av överlevnadserfarenheten för sebelipas alfa-behandlade patienter som överlevt längre än till 12 månaders ålder i studien LAL-CL03 och en historisk kohort av obehandlade spädbarn som haft LAL-brist med likartade kliniska kännetecken. I LAL-CL03, överlevde 6 av 9 sebelipas alfa-behandlade spädbarn längre än 12 månader (67 % 12-månaders överlevnad, 95% KI: 30 % till 93 %). Med fortsatt behandling fram till 48 månaders ålder avled ytterligare 1 patient vid 15 månaders ålder. I den historiska kohorten överlevde 0 av 21 patienter längre än till 8 månaders ålder (0 % 12-månaders överlevnad, 95 % KI: 0 % till 16 %).

Sebelipas alfa ledde till förbättrade nivåer av alaninaminotransferas (ALAT)/aspartataminotransferas (ASAT) (vilket tyder på en minskning av leverskadan) och viktökning; förbättringarna noterades under de inledande veckornas behandling och kvarstod vid studiens slut. Från baslinjen till vecka 240 (månad 60), var medelreduktionerna för ALAT och ASAT -43,5 E/l respektive -45,25 E/l. Från baslinjen till vecka 240 förbättrades den genomsnittliga vikt-för-ålder-percentilen från 12,74 % till 43,17 % och de genomsnittliga serumalbuminnivåerna ökade från 26,9 g/l till 31,98 g/l. Dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka associerades med ytterligare förbättringar av viktökning, lymfadenopati och serumalbumin.

Studie LAL-CL08

Studie LAL-CL08 var en multicenter, öppen studie av sebelipas alfa på 10 spädbarn i åldern ≤ 8 månader med fastställd diagnos på snabbt progredierande LAL-brist som krävde omedelbara åtgärder, bland annat kraftigt utspänd buk och hepatomegali, dålig tillväxt, koagulationsstörningar, svår anemi och/eller syskon med snabbt progredierande LAL-brist.

Medianåldern för patienterna i studien när de fick den första infusionen sebelipas alfa var 3 månader (intervall: 0,5 till 4 månader). Åttio (80 %) patienter genomförde hela studien. Medianexponeringstiden var 34 månader (intervall: 1 till 37 månader). Två (20 %) patienter betraktades som avbruten behandling i förtid på grund av död. Samtliga 10 patienter fick en startdos på 1 mg/kg en gång i veckan. De 9 patienter som överlevde mer än 4 veckor fick alla en dosökning till 3 mg/kg en gång i veckan, och 7 av dessa patienter fick sedan ytterligare en dosökning till 5 mg/kg en gång i veckan, vilket var tillåtet enligt studieprotokollet. En patient fick ytterligare en dosökning till 7,5 mg/kg en gång i veckan. Dosen till två patienter minskades sedan efter lyckad transplantation; en patient fick en BMT och den andra en HSCT. Procentandelen av patienterna (95 % konfidensintervall [KI]) som överlevde till 12, 18, 24 och 36 månaders ålder var 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) och 75 % (34,9 %; 96,8 %). Två patienter var < 36 månader när studien avslutades och exkluderades från analysen av överlevnad vid 36 månader. Lägre värden för ASAT, gammaglutamyltransferas (GGT) och totalt bilirubin och högre serumalbumin observerades i den totala studiepopulationen med en medianförändring från baslinjen till den sista bedömningen på -34,5 E/l, -66,67 IE/l, -63,64 µmol/l respektive 33,33 g/l.

Längd och vikt ökade gradvis. Medianförändringarna från baslinjen av standardpoäng för vikt/längd-förhållandet (WFH) var minskningar till och med vecka 4. Från och med vecka 24 sågs en konsekvent förbättring. Vid vecka 144 var medianförändringen (intervall) av standardpoäng för vikt/längd-förhållandet 3,07 (-1,0; 5,3) från baslinjen.

Barn och vuxna med LAL-brist

Studie LAL-CL02

Studie LAL-CL02 var en multicenter-, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 66 barn och vuxna med LAL-brist. Patienter randomiserades till att få sebelipas alfa med en dos på 1 mg/kg (n=36) eller placebo (n=30) en gång varannan vecka i 20 veckor under den dubbelblinda perioden. Genomsnittligt åldersintervall vid randomisering var 16,5 år, intervall 4-58 år (36 % var < 12 år och 71 % var < 18 år). För att få delta i studien måste patienterna ha ALAT-nivåer på $\geq 1,5$ x övre normalgränsen (ULN). De flesta patienterna (58 %) hade LDL-kolesterol > 190 mg/dl vid inträdet i studien, och 24 % av patienterna med LDL-kolesterol > 190 mg/dl stod på lipidsänkande läkemedel. Av de 32 patienter som gjort en leverbiopsi vid inträdet i studien, hade 100 % fibros och 31 % hade cirros. Åldersintervallet för patienter med biopsievidens för cirros var 4-21 år.

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

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

Tabell 3: Primära och sekundära effektmått i LAL-CL02

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

^a Andel patienter som uppnått normalisering definierad som 34 eller 43 E/l, beroende på ålder och kön.

^b Andel patienter som uppnått normalisering definierad som 34–59 E/l, beroende på ålder och kön. Utvärderat på patienter med avvikande baslinjevärden (n=36 för sebelipas alfa; n=29 för placebo).

^c Utvärderat på patienter som genomgått MEGE-MRI-bedömningar (n=32 för sebelipas alfa; n=25 för placebo).

^d P-värden kommer från Fishers exakta test för normaliseringseffektmaßt och Wilcoxons rangsummetest för alla andra effektmaßt.

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

Öppen period

Patienterna som deltog i studien LAL-CL02 kunde fortsätta med behandling i en öppen studieperiod. 66 patienter gick in i den första öppna perioden (upp till 130 veckor) vid en sebelipas alfa-dos på 1 mg/kg en gång varannan vecka. Hos patienter som hade fått sebelipas alfa under den dubbelblinda perioden, upprätthölls reduktioner av ALAT-nivåer under de första 20 veckornas behandling och ytterligare förbättringar sågs i lipidparametrar inklusive nivåerna av LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Tolv (12) av 66 patienter i den öppna perioden fick en doseskalering till 3 mg/kg en gång varannan vecka baserat på kliniskt svar.

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

Förbättring av ALAT-nivåer och lipidparametrar (LDL-kolesterol och HDL-kolesterol) bibehölls under den öppna förlängningsperioden i upp till 256 veckor (5 år), med en total genomsnittlig behandlingsduration på 42,5 månader.

Studie LAL-CL01/LAL-CL04

I en separat öppen studie (LAL-CL01/LAL-CL04) på vuxna patienter med LAL-brist, kvarstod förbättringar av nivåerna av serumtransaminas och lipider genom hela behandlingsperioden på 260 veckor. Åtta av nio patienter överfördes från studie LAL-CL01 efter 4 veckors behandling (0,35 mg/kg en gång i veckan, 1 mg/kg en gång i veckan eller 3 mg/kg en gång i veckan) till studie LAL-CL04 (1 mg/kg en gång varannan vecka eller 3 mg/kg en gång varannan vecka), varav 5 patienter fick en dos på 1 mg/kg en gång varannan vecka och 3 patienter fick en dos på 3 mg/kg en gång varannan vecka. Förhöjda serumtransaminaser och förhöjt LDL-kolesterol och minskningar i HDL-kolesterol observerades under den period då patienterna inte behandlades med sebelipas alfa.

Studie LAL-CL06

LAL-CL06 var en multicenter, öppen studie på 31 barn och vuxna med LAL-brist och skulle inkludera patienter som kanske inte varit lämpliga att delta i tidigare kliniska studier på grund av sin ålder, sjukdomsprogression, tidigare behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation eller levertransplantation, mindre vanliga sjukdomsmanifestationer, eller sjukdomskaraktäristika som uteslöt deltagande i en placebokontrollerad studie. Minst 4 patienter i studien skulle vara mellan 2 och 4 år. Studien bestod av en screeningperiod på upp till 45 dagar, en behandlingsperiod på upp till 96 veckor och en förlängd behandlingsperiod på upp till 48 veckor (totalt högst 144 veckors behandling). Medianexponeringstiden för sebelipas alfa var 33 månader (intervall: 14 till 33,5 månader).

Tjugoåtta av de 31 patienterna genomgick hela den 96 veckor långa behandlingsperioden (1 patient avbröt behandlingen vid vecka 61 då samtycket togs tillbaka, 1 patient avbröt vid vecka 64 på grund av graviditet och 1 patient vid vecka 76 på grund av byte till kommersiell behandling). Tjugofem av de 28 patienterna som genomförde hela den 96 veckor långa behandlingsperioden fortsatte att få behandling med sebelipas alfa under den förlängda behandlingsperioden. Samtliga 31 patienter fick sebelipas alfa med en startdos på 1 mg/kg en gång varannan vecka. Tretton av de 31 patienterna fick en dosökning enligt studieprotokollet. Elva av dessa 13 patienter fick en initial dosökning från

1 mg/kg en gång varannan vecka till 3 mg/kg en gång varannan vecka, och 4 av dessa patienter fick ytterligare en dosökning till 3 mg/kg en gång i veckan.

Serumtransaminasvärden (ALAT/ASAT) var förhöjda vid baslinjen hos cirka 75 % av patienterna, och omkring hälften av patienterna hade nivåer på $> 1,5 \times \text{ULN}$. Lägre ALAT- och ASAT-värden kunde observeras vid vecka 4 och kvarstod under långtidsbehandling med sebelipas alfa, med en genomsnittlig förändring från baslinjen till vecka 144 på $-40,3 \text{ E/l}$ ($-32,0 \%$) respektive $-42,2 \text{ E/l}$ ($34,2 \%$).

Tillfälligt förhöjt totalt kolesterol, icke-HDL-kolesterol och LDL-kolesterol observerades kort efter behandlingsstarten (vecka 4) och hade vid nästa analys vecka 8 sjunkit till under baslinjevärdena. Denna observation överensstämmer med mobilisering av ackumulerade lipidsubstrat från de drabbade vävnaderna och har observerats i tidigare kliniska studier av sebelipas alfa. Fortsatt långtidsbehandling med sebelipas alfa ledde till förbättrade serumlipider, med genomsnittliga förändringar från baslinjen till vecka 144 av LDL-kolesterol, triglycerider och icke-HDL-kolesterol på $-54,2 \text{ mg/dl}$, $-47,5 \text{ mg/dl}$ respektive $-63,7 \text{ mg/dl}$, och genomsnittliga procentuella förändringar på $-31,2 \%$, $-19,1 \%$, respektive $-30,3 \%$. En ökning av HDL-kolesterol-nivåerna observerades, med en genomsnittlig ökning från baslinjen till vecka 144 på $10,2 \text{ mg/dl}$ och en genomsnittlig procentuell ökning på $39,7 \%$.

Data från leverbiopsi hos barn och vuxna

Leverbiopsi är den accepterade standardmetoden för histologisk bedömning av leversjukdom och leverfibros, även om det finns begränsningar i form av variabilitet mellan prover, potentiella komplikationer med en invasiv teknik och subjektiv poängbedömning.

Leverbiopsier från 59 patienter i studierna LAL-CL02 och LAL-CL06 analyserades av en oberoende patolog vid ett centrallaboratorium, som var blindad för analystidpunkt och tilldelad behandling. Samtliga biopsier analyserades semikvantitativt avseende histologi såsom Ishak fibrospöng, portainflammation, lobulär inflammation, makrovesikulär steatos och mikrovesikulär steatos. Datorassisterad morfometri användes för att mäta procentandelen steatos, fibrinogena celler, kollagen och makrofager.

Leverbiopsierna analyserades avseende Ishak fibrospöng hos 59 patienter vid baslinjen och 38 patienter vid månad 12 (d.v.s. efter 12 månaders exponering för sebelipas alfa). Trettiosex patienter hade Ishak-poäng både vid baslinjen och månad 12.

Vid baslinjen hade 3 av 59 patienter (5 %) 0 poäng på Ishak-skalan (ingen fibros) och 15 patienter (25 %) hade 6 poäng, vilket visar på etablerad eller avancerad cirros. Vid månad 12 hade Ishak-poängen förbättrats då 9 av 38 patienter (24 %) hade 0 Ishak-poäng och 7 patienter (18 %) hade 6 Ishak-poäng. Totalt hade 31 av 36 patienter (86,1 %) förbättrade Ishak-poäng eller ingen sjukdomsprogression vid månad 12. Tio patienter (28 %) fick en minskning av Ishak-poäng på ≥ 2 poäng från baslinjen till månad 12, inräknat förändring från stadium 2 till stadium 0, från stadium 3 till stadium 1 och 0, från stadium 5 till stadium 0 (> 3 poängs minskning), och från stadium 6 till stadium 4 och 3. Totalt sett hade dessa 10 patienter med ≥ 2 poängs minskning av Ishak-poäng även betydande förbättringar av andra värden som analyserades i studien, t.ex. minskning av ALAT, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och icke-HDL-kolesterol under samma tidsperiod.

Baserat på lämplighetskriterier förväntades patienterna i studie LAL-CL06 generellt ha mer cirros och svårbehandlad sjukdom än patienterna i studie LAL-CL02, på grund av mer framskriden leversjukdom vid baslinjen. Resultaten från leverbiopsierna i studierna LAL-CL02 och LAL-CL06 var likartade. Vid baslinjen hade de flesta patienterna i båda studierna mikrovesikulär steatos (57 av 59 patienter, 97 %), och 45 av 59 patienter (76 %) hade 4 poäng (på en skala från 0 till 4, där 4 innebär allvarlig sjukdom och motsvarar involvering/utbyte av $> 66 \%$ av hepatocyterna) vilket är förväntat med den underliggande sjukdomen. Vid månad 12 hade procentandelen patienter med allvarlig mikrovesikulär steatos minskat då $> 66 \%$ hepatocytinvolvering/utbyte (4 poäng) fanns hos 17 av 38 patienter (45 %).

Pediatrik population

Åttioåtta av 125 patienter (70 %) som fick sebelipas alfa under kliniska studier var inom åldersintervallet för barn eller ungdomar (1 månad upp till 18 år) vid tidpunkten för den första dosen. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

LAL-bristregister

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för sebelipas alfa hos barn och vuxna fastställdes med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys av 102 patienter med LAL-brist som fick intravenösa infusioner av sebelipas alfa i 4 kliniska studier, LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 och LAL-CL06 (tabell 4).

Förväntade parametrar för farmakokinetik och exponering för sebelipas alfa i kliniska prövningar redovisas per åldersgrupp i tabell 4.

Tabell 4: Genomsnittliga (SD) förväntade parametrar för farmakokinetik och exponering efter upprepad administrering av sebelipas alfa 1 mg/kg till patienter med LAL-brist, redovisat per åldersgrupp

Parameter	Ålder < 4 år (N=5)	Ålder 4 till < 12 år (N=32)	Ålder 12 till < 18 år (N=34)	≥ 18 år (N=31)
CL (l/h)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/h)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V _c (l)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V _{ss} (l)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{1/2β} (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × h/ml)	521 (174)	1 410 (774)	1 610 (658)	2 060 (793)
C _{max, ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Obs: Estimat härledda från data från studierna LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 och LAL-CL06.

AUC_{ss} = area under kurvan för serumkoncentration-tid vid steady state; CL = clearance; C_{max,ss} = högsta observerade serumkoncentration under steady state; PK = farmakokinetik; Q = perifer clearance;

t_{1/2β} = elimineringshalveringstid i terminalfasen; V_c = central distributionsvolym; V_{ss} = distributionsvolym vid steady state

Linjäritet/icke-linjäritet

Inga slutsatser om huruvida sebelipas alfas farmakokinetik är linjär kan dras på grund av den begränsade mängd data som finns vid högre exponering. Ingen läkemedelsackumulering observeras efter 1 mg/kg eller 3 mg/kg givet en gång varannan vecka, även om observationer av läkemedelsackumulering vid 3 mg/kg varannan vecka baseras på ett begränsat antal patienter. På grund av den relativt snabba elimineringen av läkemedlet förväntas ingen ackumulering efter dosering en gång i veckan.

Särskilda populationer

Under kovariansanalys av populationsfarmakokinetikmodellen för sebelipas alfa, kunde man inte finna att ålder, kön eller enzymatisk mognad hade någon signifikant inverkan på CL (läkemedelsclearance) och V_c (central distributionsvolym) för sebelipas alfa. Kroppsvikt och kroppsyta är betydelsefulla kovariater för CL. Sebelipas alfa har inte undersökts på patienter 65 år eller äldre.

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

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

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

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitetsutveckling (se avsnitt 4.8).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Humant serumalbumin
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 2 år.

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Förberedelse av sebelipas alfa-infusionen

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

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

Tabell 5: Rekommenderade infusionsvolym*

Viktintervall (kg)	Dos 1 mg/kg	Dos 3 mg/kg	Dos 5 mg/kg**
	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)
1–2,9	4	8	12
3–5,9	6	12	20
6–10,9	10	25	50
11–24,9	25	50	150
25–49,9	50	100	250
50–99,9	100	250	500
100–120,9	250	500	600

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

** För patienter med LAL-brist med debut under de första 6 levnadsåren och som inte får optimalt kliniskt svar på dosen 3 mg/kg.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1033/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 augusti 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 23 april 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

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

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

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

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

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

Produktresumé

Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

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

Varningar och försiktighet när det gäller risken för överkänslighet inklusive anafylaxi eller utveckling av ADA, särskilt när det gäller symtom, tid fram till debut och allvarlighetsgrad.

Information om hur man hanterar patienter som får allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi.

Utförlig information om hur man övervakar eventuell ADA-bildning efter insättning av behandling med Kanuma, i synnerhet hos patienter som behandlas med Kanuma och får kliniskt viktiga överkänslighetsreaktioner eller potentiell förlust av kliniskt svar.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal om att innehavaren av godkännandet för försäljning ansvarar för att tillhandahålla testet för övervakning av ADA-positiva patienter inklusive hur man går tillväga för att beställa testet.

Information om det pågående LAL-bristregistret, inklusive vikten av att rekrytera patienter, även sådana som inte behandlas med Kanuma, och hur man går tillväga för att delta.

• Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

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

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

En ml koncentrat innehåller 2 mg sebelipas alfa. En injektionsflaska innehåller 20 mg sebelipas alfa i 10 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Humant serumalbumin
Vatten för injektionsvätskor
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med 10 ml
20 mg/10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.
Får ej skakas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1033/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

10 ml INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad KANUMA är och vad det används för

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

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

Hur KANUMA verkar

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

2. Vad du behöver veta innan du ges KANUMA

KANUMA får inte ges

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

Varningar och försiktighet

- Om du eller ditt barn behandlas med KANUMA kan du eller ditt barn få en biverkning medan läkemedlet ges eller under timmarna efter infusionen (se avsnitt 4). Detta kallas för en infusionsreaktion och den kan ibland vara allvarlig. Den kan inkludera en allergisk reaktion, som kan vara livshotande och kräva medicinsk behandling. Första gången du eller ditt barn får KANUMA ska ni stå under observation av hälso- och sjukvårdspersonal under 1 timme för att

kontrollera om ni får några tecken på en infusionsreaktion. **Om du eller ditt barn får en sådan allvarlig infusionsreaktion måste du omedelbart kontakta läkare.** Om du eller ditt barn får en infusionsreaktion kan du eller ditt barn få ytterligare läkemedel för att behandla eller bidra till att förebygga reaktioner i framtiden. Dessa läkemedel kan inkludera antihistaminer, febernedsättande läkemedel och/eller kortikosteroider (en typ av antiinflammatoriska läkemedel).

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

- Utveckling av blodproteiner mot KANUMA, så kallade anti-läkemedelsantikroppar, kan förekomma under behandlingen. Tala med läkaren om du tycker att KANUMA börjar fungera sämre.
- Detta läkemedel kan innehålla äggproteiner. Om du eller ditt barn är äggallergiker eller tidigare har fått allergiska reaktioner mot ägg måste du tala om det för läkaren eller sjuksköterskan (se **KANUMA får inte ges**).

Andra läkemedel och KANUMA

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

Graviditet

Det finns inga data om användning av sebelipas alfa till gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd ska du inte få KANUMA om du är gravid.

Amning

Det är okänt om sebelipas alfa passerar över i bröstmjolk. Tala om för läkaren om du ammar eller planerar att amma. Läkaren hjälper dig att bestämma om du ska sluta att amma eller avbryta behandlingen med KANUMA, med hänsyn tagen till fördelen med amning för barnet och fördelen med KANUMA för modern.

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

Körförmåga och användning av maskiner

KANUMA kan ha mindre effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner. Biverkningar av sebelipas alfa är bland annat yrsel, vilket skulle kunna påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

KANUMA innehåller natrium

När detta läkemedel har späts ut med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för infusion, för intravenös dosering, innehåller den rekommenderade dosen 33 mg natrium (huvudkomponenten i matlagings-/bordssalt). Detta motsvarar 1,7 % av det rekommenderade dagliga natriumintaget för en vuxen. Tala om för läkaren om du eller ditt barn står på en saltfattig kost.

3. Hur KANUMA ges

Dosen du eller ditt barn får baseras på din eller ditt barns kroppsvikt.

Spädbarn (yngre än 6 månader)

För spädbarn som har tecken och symtom på sjukdomen är den rekommenderade startdosen 1 mg/kg eller 3 mg/kg en gång per vecka. Dosen kan justeras beroende på hur bra ditt barn svarar på behandling.

Barn och vuxna

Rekommenderad dos är 1 mg per kg kroppsvikt en gång varannan vecka, givet som dropp i en ven. Dosjusteringar kan övervägas baserat på hur väl du eller ditt barn svarar på behandlingen.

Varje infusion tar cirka 1 till 2 timmar. Du eller ditt barn övervakas eventuellt av läkare eller sjuksköterska i ytterligare en timme efter infusionen. KANUMA ska sättas in vid så ung ålder som möjligt och är avsett för långtidsanvändning.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) som rapporterats hos spädbarn (1 till 6 månader) är:

Överkänslighet (irritabilitet, upprördhet, kräkningar, nässelfeber, eksem, klåda, blekhet och läkemedelsöverkänslighet), allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner)

Svullna ögonlock

Snabba hjärtslag

Andningssvårigheter

Diarré, kräkningar

Hudutslag, upphöjda utslag

Feber

Minskad syremängd i blodet, förhöjt blodtryck, snabb andning, utveckling av blodproteiner

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) som rapporterats hos barn och ungdomar (4 till 18 år) och vuxna är:

Överkänslighet (frossa, eksem, svullnad i struphuvudet, illamående, klåda och nässelfeber)

Yrsel

Buksmärta, diarré

Trötthet, feber

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) som rapporterats hos barn och ungdomar (4 till 18 år) och vuxna är:

Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion)

Snabba hjärtslag

Hudrodnad, lågt blodtryck

Andfåddhet

Uppsvälld mage

Hudutslag, röd svullen hud

Obehag i bröstet, reaktion vid infusionsstället

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn liknar de hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur KANUMA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska innehållande 10 ml koncentrat.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Storbritannien

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

Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

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

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

Förberedelse av sebelipas alfa-infusionen

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

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

Tabell 1: Rekommenderade infusionsvolym*

	Dos 1 mg/kg	Dos 3 mg/kg	Dos 5 mg/kg**
Viktintervall (kg)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)
1–2,9	4	8	12

3-5,9	6	12	20
6-10,9	10	25	50
11-24,9	25	50	150
25-49,9	50	100	250
50-99,9	100	250	500
100-120,9	250	500	600

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

** För patienter med LAL-brist med debut under de första 6 levnadsåren och som inte får optimalt kliniskt svar på dosen 3 mg/kg.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.