

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANUMA 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 2 mg alfasebelipaasi (*sebelipasum alfa*)*.

Üks 10 ml viaal sisaldab 20 mg alfasebelipaasi.

* Toodetud transgeense *Galluse* munavalges rekombinantse DNA (rDNA) tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 33 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni veidi opalestseeruv, värvitu kuni veidi värviline lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

KANUMA on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega igas vanuses patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi KANUMA'ga peab toimuma tervishoiutöötaja järelevalve all, kes on kogenud lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega, muude ainevahetushäiretega või krooniliste maksahaigustega patsientide ravis. KANUMA't peab manustama väljaõppinud tervishoiutöötaja, kes suudab pakkuda erakorralist meditsiiniabi.

Annustamine

Tähtis on alustada ravi võimalikult varakult pärast lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkuse diagnoosimist.

Juhiseid ennetavate meetmete kasutusele võtmiseks ja jälgimiseks ülitundlikkusreaktsioonide suhtes vt lõik 4.4. Pärast ülitundlikkusreaktsiooni tekkimist tuleb kaaluda sobiva premedikatsiooni kasutamist tavaravi juhiste kohaselt (vt lõik 4.4).

Kiiresti progresseeruva lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsiendid esimesel 6 elukuul
Kiiresti progresseeruva lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega imikute (< 6 kuu vanused) soovitatav algannus on kas 1 mg/kg või 3 mg/kg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks

kord nädalas olenevalt patsiendi kliinilisest seisundist. Olenevalt haiguse raskusest ja haiguse kiirest progresseerumisest tuleb kaaluda suuremat algannust 3 mg/kg.

Annuse suurendamist tuleb kaaluda suboptimaalse ravivastuse kliiniliste ja biokeemiliste kriteeriumite alusel, sealhulgas näiteks aeglane kasv (eelkõige õlavarre keskosa ümbermõõt, *mid-upper arm circumference*, MUAC), biokeemiliste markerite halvenemine (nt maksa transaminaasid, ferritiin, C-reaktiivne valk, hüübimisnäitajad), püsiv või süvenev organomegalia, samaaegsete infektsioonide sagenemine ja muude sümptomite (nt seedetraktisümptomid) püsiv süvenemine.

- Kui kliiniline ravivastus on suboptimaalne, tuleb kaaluda annuse suurendamist tasemele 3 mg/kg.
- Kui kliiniline ravivastus püsib suboptimaalne, tuleb kaaluda annuse edasist suurendamist kuni tasemeni 5 mg/kg.

Edasised annuste kohandamised (näiteks annuse vähendamine või annustamisintervalli pikendamine) võivad olla individuaalsed, arvestades ravieesmärkide saavutamist ja säilitamist. Kliinilistes uuringutes on hinnatud annuseid vahemikus 0,35...5 mg/kg üks kord nädalas; suuremat annust, 7,5 mg/kg üks kord nädalas, sai üks patsient. Suuremaid annuseid kui 7,5 mg/kg ei ole uuritud.

Lüisosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega lapsed ja täiskasvanud

Lastel ja täiskasvanutel, kellel kiiresti progresseeruv lüisosomaalse happelise lipaasi puudulikkus ei ole avaldunud enne kuut elukuud, on soovitatav annus 1 mg/kg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord iga kahe nädala järel. Suboptimaalse ravivastuse korral kliiniliste biokeemiliste kriteeriumite põhjal, sh halb kasv, biokeemiliste markerite püsimine või halvenemine (nt maksakahjustuse näitajad (ALAT, ASAT), lipiidide metabolismi näitajad (TC, LDL-c, HDL-c, TG), püsiv või halvenev organomegalia ja muude (nt seedetrakti) sümptomite püsiv halvenemine, tuleb kaaluda annuse tõstmist tasemele 3 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel.

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Lähtudes praegu teadaolevatest andmetest alfasebelipaasi farmakokineetika ja farmakodünaamika kohta, ei soovitata neerufunktsiooni kahjustusega patsientide annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Lähtudes praegu teadaolevatest andmetest alfasebelipaasi farmakokineetika ja farmakodünaamika kohta, ei soovitata maksafunktsiooni kahjustusega patsientide annust kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65 aasta vanused)

Alfasebelipaasi ohutust ja efektiivsust üle 65-aastastel patsientidel ei ole hinnatud ning neile patsientidele ei saa alternatiivseid annustamisskeeme soovitada (vt lõik 5.1).

Ülekaalulised patsiendid

Alfasebelipaasi ohutust ja efektiivsust ülekaalulistel patsientidel ei ole põhjalikult hinnatud, seepärast ei saa hetkel neile patsientidele alternatiivseid annustamisskeeme soovitada.

Lapsed

Alfasebelipaasi manustamise üle kinnitatud hulgiorganpuudulikkusega imikutele otsustab raviarst.

Manustamisviis

KANUMA on ainult intravenoosseks (i.v.) kasutamiseks.

Infusiooni kogumaht tuleb manustada ligikaudu 2 tunni jooksul. Pärast patsiendi ravitaluvuse kindlaksmääramist võib 1 mg/kg annust saavatele patsientidele kaaluda 1-tunniseid infusioone (soovitavaid infusioonimahte vt lõigust 6.6). Annuse tõstmisel võidakse infusiooni kestust pikendada.

KANUMA't tuleb manustada läbi 0,2 µm filtri (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Eluohtlik ülitundlikkus (anafülaktiline reaktsioon) toimeaine suhtes, kui ravimi uuesti kasutamise katsed ebaõnnestuvad, või muna suhtes (vt lõik 4.4) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia

Alfasebelipaasiga ravitud patsientidel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksia; vt lõik 4.8. Seepärast peab olema alfasebelipaasi manustamisel kättesaadav sobiv meditsiiniline abi. Raskete reaktsioonide tekkimisel tuleb alfasebelipaasi infusioon kohe katkestada ja tuleb alustada sobivat ravi. Pärast rasket reaktsiooni tuleb kaaluda alfasebelipaasi uuesti manustamisega seotud riske ja kasu.

Pärast esimest alfasebelipaasi infusiooni, samuti pärast kõiki esimesi infusioone pärast annuse suurendamist, tuleb patsiente ühe tunni kestel jälgida anafülaksia või raske ülitundlikkusreaktsiooni nähtude või sümptomite suhtes.

Ülitundlikkusreaktsioonide korral rakendatavad meetmed võivad hõlmata infusiooni ajutist katkestamist, infusiooni kiiruse vähendamist ja/või ravi antihistamiinide, antipüreetikumide ja/või kortikosteroididega. Infusiooni ajal allergilise reaktsiooni saanud patsientidele uuesti ravimit manustades tuleb olla ettevaatlik. Katkestamise korral võib infusiooni aeglasemalt uuesti alustada ja vastavalt talutavusele kiirust suurendada. Eelravi antipüreetikumide ja/või antihistamiinikumidega võib aidata ära hoida edasisi reaktsioone juhtudel, kus vajati sümptomaatilist ravi.

Raskete infusioonireaktsioonide korral ja toime puudumisel või kadumisel tuleb patsientidele teha analüüsid võimalike antikehade avastamiseks.

See ravim võib sisaldada mikroogustes munavalke. Patsiendid, kes on teadaolevalt muna suhtes allergilised, jäeti kliinilistest uuringutest välja (vt lõik 4.3).

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, on võimalik immunogeenne toime. Alfasebelipaasi kliinilises programmis kontrolliti alfasebelipaasi saavaid patsiente alfasebelipaasi immunogeense potentsiaali kindlakstegemiseks regulaarselt ravimivastaste antikehade suhtes. Patsientidel, kelle analüüsid olid ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed, hinnati ka antikehade pärssivat toimet. Kliinilistes uuringutes on pärast uuringu algust mõnes ajapunktis tuvastatud pärssiva toime ilmumine (vt lõik 4.8). Järeldusi ravimivastaste/neutraliseerivate antikehade tekke ja seotud ülitundlikkusreaktsioonide või suboptimaalse kliinilise ravivastuse vahelise seose kohta ei saa üldiselt teha.

Kliinilistes uuringutes tekkis suboptimaalse kliinilise ravivastusega seotud pärssivate antikehade toime 3 patsiendil, kes olid lüsoosomaalse happelise lipaasi A (LIPA) ja kolesterooli 25-hüdroksülaasi geenide mõlema alleeli deletsiooni suhtes homosügootsed. Need patsiendid said immunomoduleerivat ravi kas koos vereloome tüvirakkude või luuüdi siirdamisega või ilma, mille tulemusel kliiniline ravivastus alfasebelipaasile paranes.

Abiained

See ravim sisaldab 33 mg naatriumi viaali kohta, mis on võrdne 1,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Seda manustatakse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses (vt lõik 6.6). Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kuna alfasebelipaas on rekombinantne inimvalk, ei teki sellel tõenäoliselt tsütokroom P450 vahendatud või muid ravimitevahelisi koostoimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfasebelipaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida alfasebelipaasi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Puuduvad andmed uuringutest rinnaga toitvatel naistel. Ei ole teada, kas alfasebelipaas eritub rinnapiima. Rinnaga toitmise katkestamine või alfasebelipaasravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Alfasebelipaasi toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

KANUMA võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Alfasebelipaasi kasutamisega seoses on teatatud kõrvaltoimena esinenud peeringlusest, mis võib mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Allpool kirjeldatud andmed kajastavad kliinilistes uuringutes osalenud 125 patsiendi ekspositsiooni alfasebelipaasile annusevahemikus 0,35 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel kuni 7,5 mg/kg üks kord nädalas (vt lõik 5.1), ravikestusega vahemikus 1 päev kuni 60,5 kuud (5 aastat).

Kliinilistesse uuringutesse kaasatud 106 lapsest ja täiskasvanust 102 (96,2%) patsiendil on annustamisskeemiga 1 mg/kg iga kahe nädala järel alfasebelipaasi ekspositsiooni mediaanne kestus 33 kuud (6 kuni 59 kuud). Kliinilistesse uuringutesse kaasatud 19 imiku ekspositsiooni mediaanne kestus oli 35,5 kuud (1 päev kuni 60 kuud).

Kliinilistes uuringutes olid kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mida esines 4%-l patsientidest, kooskõlas anafülaksia nähtude ja sümptomitega. Nende nähtude ja sümptomite hulka kuulusid ebamugavustunne rindkeres, konjunktiivihüperemia, düspnoe, hüperemia, lauturse, rinorröa, raske respiratoorne distress, tahhükardia, tahhüpnöe, ärrituvus, nahapunetus, nõgestõbi, striidor, hüpoksia, kahvatus ja kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete tabel

Tabeli 1 andmetes on kirjeldatud kõrvaltoimeid, mida esines imikutel, kellele manustati kliinilistes uuringutes alfasebelipaasi. Tabeli 2 andmetes on kirjeldatud kõrvaltoimeid, mida esines lastel ja noorukitel, kellele manustati kliinilistes uuringutes alfasebelipaasi.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja sageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed imikutel, kellele manustati alfasebelipaasi (N = 19 patsienti)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^a Anafülaktiline reaktsioon ^b	Väga sage
Silma kahjustused	Lauturse	Väga sage
Südame häired	Tahhükardia	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Respiratoorne distress	Väga sage
Seedetrakti häired	Oksendamine Kõhulahtisus	Väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Makulopapuloosne lööve	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Hüpertermia	Väga sage
Uuringud	Ravimispetsiifiliste antikehade olemasolu Kehatemperatuuri tõus Hapnikuga küllastatuse vähenemine Vererõhu tõus Südame löögisageduse suurenemine Hingamissageduse suurenemine	Väga sage

^a Sealhulgas võivad olla ärritus, agitatsioon, oksendamine, nõgestõbi, ekseem, kihelus, kahvatus ja ülitundlikkus ravimi suhtes.

^b Tekkis 3 imikul, keda raviti kliinilistes uuringutes. Eelistermini „anafülaktiline reaktsioon“ ja anafülaksiale vastavate nähtude/sümptomite tuvastamiseks rakendatud Sampsoni kriteeriumite põhjal.

Tabel 2. Kõrvaltoimed lastel ja täiskasvanutel, kellele manustati alfasebelipaasi (N = 106 patsienti)

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^b	Väga sage
	Anafülaktiline reaktsioon ^a	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Väga sage
Südame häired	Tahhükardia	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüperemia Hüpotensioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Sage
Seedetrakti häired	Kõhuvalu Kõhulahtisus	Väga sage
	Kõhu paisumine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Papuloosne lööve	Sage

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus Palavik	Väga sage
	Ebamugavustunne rindkeres Infusioonikoha reaktsioon ^c	Sage
Uuringud	Kehatemperatuuri tõus	Sage

^a Tekkis 2 patsiendil, keda raviti kliinilistes uuringutes. Eelitermini „anafülaktiline reaktsioon“ ja anafülaksiale vastavate nähtude/sümptomite tuvastamiseks rakendatud Sampsoni kriteeriumite põhjal.

^b Sealhulgas võivad olla külmavärinad, ekseem, kõriturse, iiveldus, kihelus, nõgestõbi.

^c Sealhulgas ekstravasatsioon infusioonikohas, infusioonikoha valu ja infusioonikoha nõgestõbi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes alfasebelipaasiga ravitud 125 patsiendist viiel (4%), sealhulgas 3 imikul 19-st (16%) ja 2 lapsel ja täiskasvanul 106-st (2%) tekkisid alfasebelipaasi suhtes anafülaksiale vastavad rasked nähud ja sümptomid. Anafülaksia tekkis infusiooni ajal ka veel 1 aasta möödumisel ravi alustamisest.

Kliinilistes uuringutes alfasebelipaasiga ravitud 125 patsiendist 59-l (47%), sealhulgas 13 imikul 19 st (68%) ja 46 lapsel ja täiskasvanul 106-st (43%), tekkis vähemalt üks ülitundlikkusreaktsioon (valitud valideeritud, eelnevalt kindlaks määratud, võimalike ülitundlikkusreaktsioonide tuvastamiseks rühmitatud tingimuste kogumi põhjal). Kahel või rohkemal patsiendil ilmnenud nähud ja sümptomid, mis olid kas ülitundlikkusreaktsiooniga kooskõlas või potentsiaalselt sellega seotud, olid muu hulgas (kuid mitte ainult) kõhuvalu, agiteeritus, bronhospasm, külmavärinad, kõhulahtisus, lauturse, ekseem, näoturset, hüpertensioon, ärrituvus, kõriturse, huulte turse, iiveldus, turse, kahvatus, kihelus, palavik / kehatemperatuuri tõus, lööve, tahhükardia, nõgestõbi ja oksendamine. Enamik reaktsioone tekkis infusiooni ajal või 4 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu.

Mööduv hüperlipideemia

Pärast ravi alustamist on täheldatud kooskõlas ravimi toimemehhanismiga vere kolesterooli ja triglütseriidide taseme asümptomaatilist tõusu. Need ilmsid üldjuhul esimese 2 kuni 4 nädala jooksul ja paranesid ravi edasise 8 nädala jooksul. Vt lõik 5.1.

Immunogeensus

Võimalik on immunogeensususe avaldumine (vt lõik 4.4). Patsientidel on tekkinud alfasebelipaasi vastaseid antikehi. Imikutel on laste ja täiskasvanutega võrreldes täheldatud ravimivastaste antikehade suuremat esinemissagedust (10 patsiendil 19-st).

Kliinilistesse uuringutesse kaasatud 125-st lüsoosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsiendist 19 (15,0%) (9 last ja täiskasvanut ning 10 imikut) olid mingis ajapunktis pärast alfasebelipaasravi alustamist ravimivastaste antikehade suhtes positiivsed. Lüsoosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega lastel ja täiskasvanutel oli positiivsus ravimivastaste antikehade suhtes mööduv ning ravimivastaste antikehade tiiter üldiselt väike. Kõigil 10 imikul täheldati püsivat positiivsust ravimivastaste antikehade suhtes, ravimivastaste antikehade suure tiitri püsivust täheldati 3 imikul 10-st. Nende 19 patsiendi seast 11-l (58%) leidis mõnes ajapunktis pärast uuringu algust kinnitust ka antikehade pärssiv (neutraliseeriv) toime.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes uuriti alfasebelipaasi annustes kuni 7,5 mg/kg üks kord nädalas ning suuremate annuste järgselt erilisi nähte ega sümptomeid ei tekkinud. Kõrvaltoimete ravi vt lõigud 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid; ATC-kood: A16AB14

Lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkus

Lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkus on harvaesinev, kõrge haigestumuse ja suremusega haigus, millesse haigestutakse imikueast kuni täiskasvanueani. Imikutel tekkiv lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkus vajab erakorralist ravi, sest haigus progresseerub kiiresti (nädalate jooksul) ja lõpeb tavaliselt esimese 6 elukuu jooksul surmaga. Lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkus on autosoom-retsessiivne lüsoosoomide sisalduse häire, millele on iseloomulik geenidefekt, mille tulemusena ensüümi lüsosomaalse happelise lipaasi aktiivsus märgatavalt väheneb või kaob.

Ensüümi lüsosomaalse happelise lipaasi aktiivsuse puudulikkuse tulemusel kuhjuvad kolesterüülestrid ja triglütseriidid mitmesuguste rakupopulatsioonide, elundite ja organsüsteemide, sealhulgas hepatotsüütide ja makrofaagide lüsoosoomidesse. Maksas põhjustab see kuhjumine hepatomegaaliat, maksa rasvasisalduse suurenemist, kroonilisele maksakahjustusele viitavat transaminaaside sisalduse tõusu ja progresseerumist fibroosiks, tsirroosi ja lõppstaadiumis maksahaiguse tüsistusi. Põrnas põhjustab lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkus splenomegaaliat, aneemiat ja trombotsütopeeniat. Lipiidide kuhjumine sooleseina põhjustab imendumishäireid ja kasvupeetust. Sageli esineb düslipideemiat koos madala tihedusega lipoproteiini (LDL-kolesterooli) ja triglütseriidide sisalduse tõusu ja kõrge tihedusega lipoproteiini (HDL-kolesterooli) sisalduse langusega, mida seostatakse maksa suurenenud rasvasisalduse ja transaminaaside aktiivsuse tõusuga. Lisaks maksahaigusele suureneb ensüümi lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsientidel südame-veresoonkonna haiguste tekke ja ateroskleroosi kiirenemise risk.

Toimemehhanism

Alfasebelipaas on rekombinantne inimese lüsosomaalne happeline lipaas (rhLAL).

Alfasebelipaas seondub raku pinna retseptoritega valgul ekspresseeritud glükaanide vahendusel ning viiakse seejärel lüsoosoomidesse. Alfasebelipaas katalüüsib kolesterüülestrite ja triglütseriidide lüsosomaalset hüdrolyüsi vabaks kolesterooliks, glütserooliks ja vabadeks rasvhapeteks. Ensüümi lüsosomaalse happelise lipaasi aktiivsuse asendamise tulemusel väheneb rasva ja transaminaaside sisaldus maksas ning see võimaldab kolesterüülestrite ja triglütseriidide metabolismi lüsoosoomis, mille tulemusel langeb LDL-kolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldus ning tõuseb HDL-kolesterooli sisaldus. Substraadi vähenemine sooles viib kasvu paranemiseni.

Kliinilised uuringud

Lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega imikud

Uuring LAL-CL03

LAL-CL03 oli alfasebelipaasi mitmekeskseline, avatud, ühe ravirühmaga uuring, kus osales 9 alla 24 kuu vanust patsienti, kellel oli kinnitatud enne 6 kuud avaldunud lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse diagnoos ja kasvupeetus. Patsientidel oli ka kiiresti progresseeruv maksahaigus ja raske hepatosplenomegaalia. Patsientide vanuse mediaan ravi alguses oli 3 kuud (vahemik 1 kuni 6 kuud).

Alfasebelipaasi ekspositsiooni kestuse mediaan oli 55,6 kuud patsiendi kohta (vahemik 1 päev kuni 60 kuud). Patsientidele manustati 2 esimesel nädalal alfasebelipaasi annuses 0,35 mg/kg üks kord nädalas ja seejärel 1 mg/kg üks kord nädalas. Olenevalt kliinilisest ravivastusest tõsteti 6 patsiendi annus tasemele 3 mg/kg üks kord nädalas juba 1 kuu või kuni 20 kuu möödumisel ravi alustamisest annusega 1 mg/kg. Vastavalt uuringuplaanis lubatule viidi neist 6-st patsiendist 2 patsienti järgmiseks üle suurendatud annusele 5 mg/kg üks kord nädalas.

Efektiivsuse hindamiseks võrreldi uuringus LAL-CL03 rohkem kui 12 kuu vanuseks elanud alfasebelipaasiga ravitud patsientide elulemust ravimata patsientide ajaloolise kohordiga, kellel oli kliiniliselt sarnane lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkus. Uuringus LAL-CL03 elas 9-st alfasebelipaasiga ravitud imikust 6 kauem kui 12 kuud (12-kuuline elulemus 67%, 95% usaldusvahemik: 30% kuni 93%). Ravi jätkudes kuni 48 kuu vanuseni suri veel 1 patsient 15 kuu vanuses. Ajaloolises kohordis elas 0 patsienti 21-st kauem kui 8 kuu vanuseks (12-kuuline elulemus 0%, 95% usaldusvahemik: 0% kuni 16%).

Alfasebelipaasi kasutamise tulemusel paranesidalaniini aminotransferaasi (ALAT) / aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisaldused (viitab maksakahjustuse vähenemisele) ja kaaluübe; paranemist märgati ravi esimeste nädalate jooksul ning see püsis uuringu lõpuni. ALAT-i ja ASAT-i keskmine vähenemine algtasemelt 240. nädalani (60. kuu) oli vastavalt -43,5 Ü/l ja -45,25 Ü/l. Vanusele vastava kaalu keskmine protsentil algtasemelt 240. nädalani paranes 12,74%-lt 43,17%-ni ja keskmine seerumi albumiinisaldus suurenes väärtuselt 26,9 g/l väärtuseni 31,98 g/l. Annuse tõstmisega tasemele 3 mg/kg üks kord nädalas seostati kaaluübe, lümfadenopaatiat ja seerumi albumiinisalduse täiendavat paranemist.

Uuring LAL-CL08

Uuring LAL-CL08 oli alfasebelipaasi mitmekeskuseline avatud uuring, kus osales 10 imikut vanuses ≤ 8 kuud, kellel oli kiiresti progresseeruva ja kiiret sekkumist vajava lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse kinnitatud diagnoos, sealhulgas (aga mitte ainult) märkimisväärne kõhu paisumine ja hepatomegalia, kasvupeetus, hüübimishäired, raske aneemia ja/või õel/vennal oli kiiresti progresseeruva kuluga lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkus.

Uuringupatsientide vanuse mediaan alfasebelipaasi esimese infusiooni kuupäeval oli 3 kuud (vahemik 0,5 kuni 4 kuud). Lõpuni jäid uuringusse 8 patsienti (80%). Ekspositsiooni kestuse mediaan oli 34 kuud (vahemik 1 kuni 37 kuud). Kahe patsiendi (20%) puhul loeti uuring surma tõttu enneaegselt katkestatuks. Kõik 10 patsienti said algannuse 1 mg/kg üks kord nädalas. Üheksal patsiendil, kes olid pärast 4. nädalat elus, suurendati annust annuseni 3 mg/kg üks kord nädalas; kooskõlas uuringuplaaniga suurendati 7 patsiendi annust järgmiseks annuseni 5 mg/kg üks kord nädalas. Ühe patsiendi annust suurendati veel annuseni 7,5 mg/kg üks kord nädalas. Seejärel vähendati kahe patsiendi annuseid, mis leidis aset pärast edukaid siirdamisprotseduure; ühele patsiendile siirati luuüdi ja teisele vereloome tüvirakke. 12, 18, 24 ja 36 kuu vanuseks elanud patsientide protsent (95% usaldusvahemikud) oli vastavalt 90% (55,5%, 99,7%), 80% (44,4%, 97,5%), 80% (44,4%, 97,5%) ja 75% (34,9%, 96,8%). Kaks patsienti olid uuringu lõpetamise ajal nooremad kui 36 kuud ja arvati kuni 36 kuu vanuseks elanute elulemusanalüüsist välja. Kogu uuringurühmas täheldati ASAT-i, gammaglutamüültransferaasi (GGT) ja üldbilirubiini sisalduse vähenemist ning seerumi albumiinisalduse suurenemist; uuringueelse ja viimase määramise vahelise muutuse mediaanväärtused olid vastavalt -34,5 U/l, -66,67 IU/l, -63,64 µmol/l ja 33,33 g/l.

Pikkus ja kehakaal suurenesid järk-järgult. Kehakaalu ja pikkuse suhte Z-skooride muutuste mediaanid võrreldes uuringueelsega vähenesid kuni 4. nädalani. Alates 24. nädalast toimus pidev paranemine. 144. nädalal oli kehakaalu ja pikkuse suhte muutuse mediaan (vahemik) Z-skoorides uuringueelsega võrreldes 3,07 (-1,0 kuni 5,3).

Uuring LAL-CL02

Uuring LAL-CL02 oli mitmekeskuseline, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, kus osales 66 last ja täiskasvanut, kellel oli lüüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkus. Patsiendid randomiseeriti saama topeltpimedal perioodil 20 nädala jooksul alfasebelipaasi annuses 1 mg/kg (n = 36) või platseebot (n = 30) üks kord iga kahe nädala järel. Keskmine vanus oli randomiseerimise ajal 16,5 aastat (vahemik 4...58 aastat) (36% olid < 12-aastased ja 71% olid < 18-aastased). Uuringusse registreerimiseks pidi patsientide ALAT-i sisaldus olema $\geq 1,5$ x normi ülempiirist. Enamikul patsientidest (58%) oli LDL-kolesterooli sisaldus uuringusse registreerimisel > 190 mg/dl ning 24% patsientidest, kellel oli LDL-kolesterooli sisaldus > 190 mg/dl, kasutas lipiidide sisaldust langetavaid ravimeid. 32 patsiendist, kellele tehti uuringusse registreerimisel maksa biopsia, oli 100%-l fibroos ja 31%-l tsirroos. Biopsiaga tõendatud tsirroosiga patsientide vanusevahemik oli 4...21 aastat.

Hinnati järgmisi tulemusnäitajaid: ALAT-i normaliseerumine, LDL-kolesterooli sisalduse langus, mitte-HDL-kolesterooli sisalduse langus, ASAT-i normaliseerumine, triglütseriidide sisalduse langus, HDL-kolesterooli sisalduse tõus, multieho- ja gradientieho-magnetresonantsuuringuga (MEGE-MRT) hinnatud maksa rasvasisalduse vähenemine ning morfomeetriaga mõõdetud maksasteatoosi paranemine.

Alfasebelipaasiga ravitud rühmas täheldati uuringu 20-nädalase topeltpimedal perioodi lõpuks mitme tulemusnäitaja statistilist olulist paranemist võrreldes platseeborühmaga, nagu tabelis 3 näidatud. ALAT-i keskmise sisalduse absoluutne vähenemine oli alfasebelipaasiga ravitud rühmas -57,9 Ü/l (-53%) ja platseeborühmas -6,7 Ü/l (-6%).

Tabel 3. Esmased ja teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus LAL-CL02

Tulemusnäitaja	Alfa-sebelipaas (n = 36)	Platseebo (n = 30)	P-väärtus ^d
Esmane tulemusnäitaja			
ALAT-i normaliseerumine ^a	31%	7%	0,0271
Teisesed tulemusnäitajad			
LDL-kolesterool, keskmine muutus % algtasemega võrreldes	-28%	-6%	< 0,0001
Mitte-HDL-kolesterool, keskmine muutus % algtasemega võrreldes	-28%	-7%	< 0,0001
ASAT-i normaliseerumine ^b	42%	3%	0,0003
Triglütseriidid, keskmine muutus % algtasemega võrreldes	-25%	-11%	0,0375
HDL-kolesterool, keskmine muutus % algtasemega võrreldes	20%	-0,3%	< 0,0001
Maksa rasvasisaldus ^c , keskmine muutus % algtasemega võrreldes	-32%	-4%	< 0,0001

^a Patsientide osakaal, kellel saavutati normaliseerumine, mida määratleti olenevalt vanusest ja soost tasemena 34 või 43 Ü/l.

^b Patsientide osakaal, kellel saavutati normaliseerumine, mida määratleti olenevalt vanusest ja soost tasemena 34...59 Ü/l. Hinnatud ebanormaalsete algtaseme väärtustega patsientidel (n = 36 alfasebelipaasi rühmas; n = 29 platseeborühmas).

^c Hinnatud patsientidel, kellele tehti MEGE-MRT-uuringud (n = 32 alfasebelipaasi rühmas; n = 25 platseeborühmas).

^d P-väärtused on arvatud normaliseerumise tulemusnäitajate osas Fisheri täpse testiga ja kõikide teiste tulemusnäitajate osas Wilcoxon'i astaksumma testiga.

Patsientide alarühmas (n = 26) olid saadaval kahe maksabiopsia andmed – algtasemelt ja 20. nädalalt. Kahe maksabiopsiaga patsientidest, keda raviti alfasebelipaasiga, paranes maksasteatoos (morfomeetriaga mõõdetuna) 63%-l (10/16) (vähenemine vähemalt $\geq 5\%$) võrreldes 40%-ga (4/10) platseebot saanud patsientidest. See erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Avatud periood

Uuringus LAL-CL02 osalenud patsiendid olid sobivad jätkama ravi uuringu avatud perioodis. 66 patsienti registreeriti esimesse avatud uuringu perioodi (kuni 130 nädalat), kus alfasebelipaasi manustati 1 mg/kg iga kahe nädala järel. Patsientidel, kellele oli manustatud alfasebelipaasi topeltpimedal perioodil, püsis ravi esimesel 20 nädalal saavutatud ALAT-i sisalduse vähenemine ning lipiidide, sealhulgas LDL- ja HDL-kolesterooli parameetrite paranemine jätkus. Kaksteist (12) patsienti 66-st viidi avatud perioodis üle suuremale annusele – 3 mg/kg kord iga kahe nädala järel vastavalt kliinilisele ravivastusele.

Platseebot kasutanud patsientidel oli topeltpimedal perioodil seerumi transaminaaside sisaldus jätkuvalt kõrge ja seerumi lipiidide sisaldus hälbinud. Sarnaselt alfasebelipaasiga ravitud patsientidel topeltpimedal perioodil täheldatud tulemustega kutsus ravi alustamine alfasebelipaasiga avatud perioodil esile ALAT-i sisalduse ja lipiidide parameetrite, sealhulgas LDL-kolesterooli ja HDL-kolesterooli sisalduse kiire paranemise.

Kuni 256 nädalat (5 aastat) kestnud avatud pikendatud raviperioodi jooksul, kus üldine keskmine ravikestus oli 42,5 kuud, ALAT-i sisalduse ja lipiidide parameetrite (LDL-kolesterooli ja HDL-kolesterooli sisaldus) paranemine püsis.

Uuring LAL-CL01/LAL-CL04

Eraldi avatud uuringus (LAL-CL01/LAL-CL04), kus osalesid lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega täiskasvanud patsiendid, püsis paranemine seerumi transaminaaside ja lipiidide sisalduses kogu 260-nädalase raviperioodi jooksul. Pärast neljanädalast ravi viidi uuringust LAL-CL01 (0,35 mg/kg üks kord nädalas, 1 mg/kg üks kord nädalas või 3 mg/kg üks kord nädalas) 8 patsienti 9-st üle uuringusse LAL-CL04 (1 mg/kg iga kahe nädala järel või 3 mg/kg iga kahe nädala järel), kus 5 patsienti said annust 1 mg/kg iga kahe nädala järel ja 3 patsienti annust 3 mg/kg iga kahe nädala järel. Perioodil, mil patsiendid ei saanud ravi alfasebelipaasiga, täheldati seerumi transaminaaside ja LDL-kolesterooli sisalduse suurenemist ja HDL-kolesterooli sisalduse vähenemist.

Uuring LAL-CL06

LAL-CL06 oli mitmekeskuseline avatud uuring, kus osales 31 lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega last ja täiskasvanut ning mis oli üles ehitatud kaasama ka neid patsiente, kes võidi eelmistest kliinilistest uuringutest välja jätta kui mitesobivad vanuse, haiguse progresseerumise, varasema vereloome tüvirakkude või maksa siirdamise, haiguse haruldasemate avaldumisviiside või platseebokontrolliga uuringus osalemist takistavate haigusilmingute tõttu. Vähemalt 4 uuringus osalenud patsienti olid vanuses 2 kuni 4 aastat. Uuring koosnes kuni 45-päevasest söelumisperioodist, kuni 96-nädalasest raviperioodist ja pikendatud raviperioodist, mis kestis kuni 48 nädalat (kokku kuni 144 nädalat ravi). Alfasebelipaasi ekspositsiooni kestuse mediaan oli 33 kuud (vahemik 14 kuni 33,5 kuud).

Kakskümmend kaheksa (28) patsienti 31-st lõpetas 96-nädalase raviperioodi (1 patsient katkestas ravi 61. nädalal nõusoleku tagasivõtmise tõttu, 1 patsient 64. nädalal raseduse tõttu ja 1 patsient 76. nädalal müügilolevale ravimile ülemineku tõttu). Kahekümne kaheksast patsiendist, kes 96-nädalase raviperioodi lõpetasid, jätkasid pikendatud raviperioodil alfasebelipaasravi 25 patsienti. Kõik 31 patsienti said alfasebelipaasi algannuses 1 mg/kg iga kahe nädala järel. Kolmeteistkümmel patsiendil 31-st suurendati annuseid kooskõlas uuringuplaaniga. Üheteistkümmel patsiendil 13-st suurendati algannust 1 mg/kg iga kahe nädala järel annuseni 3 mg/kg iga kahe nädala järel, ning 4 patsiendi annuseid suurendati veel annuseni 3 mg/kg üks kord nädalas.

Seerumi transaminaaside (ALAT/ASAT) aktiivsus oli uuringu alguses suurenenud ligikaudu 75%-1 patsientidest, ligikaudu poolel patsientidest olid väärtused $> 1,5$ x normi ülempiirist. Neljandaks nädalaks oli ALAT-i ja ASAT-i vähenemine ilmne ning see püsis ka pikaajalise alfasebelipaasravi jooksul; keskmised muutused ravieelsest kuni 144. nädalani olid vastavalt $-40,3$ Ü/l ($-32,0\%$) ja $-42,2$ Ü/l ($34,2\%$).

Varsti pärast ravi alustamist (4. nädal) täheldati üldkolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli ja LDL-kolesterooli sisalduse mööduvat suurenemist, seejärel vähenesid väärtused järgmiseks analüüsiks (8. nädal) alla uuringueelsete väärtuste. See tähelepanek on kooskõlas haigusest haaratud kudedesse kuhjunud lipiidsubstraadi mobiliseerumisega ning sama on täheldatud ka alfasebelipaasi eelmistes kliinilistes uuringutes. Alfasebelipaasravi pikaajaline jätkamine parandas lipiidide profiili seerumis: LDL-kolesterooli, triglütseriidide ja mitte-HDL-kolesterooli väärtuste keskmised muutused 144. nädalaks olid uuringueelsetega võrreldes vastavalt $-54,2$ mg/dl, $-47,5$ mg/dl ja $-63,7$ mg/dl ning keskmised protsentuaalsed muutused vastavalt $-31,2\%$, $-19,1\%$ ja $-30,3\%$. Täheldati HDL-kolesterooli sisalduse suurenemist, keskmine suurenemine ravieelsest 144. nädalani oli $10,2$ mg/dl ja keskmine protsentuaalne suurenemine $39,7\%$.

Maksabiopsia andmed laste ja täiskasvanute rühmas

Vaatamata piirangutele, nagu proovivõtust tulenevad erisused, invasiivse meetodi võimalikud tüsistused ja hindamise subjektiivsus, on maksahaiguse aktiivsuse ja fibroosi histoloogilise hindamise tunnustatud standard maksabiopsia.

Uuringutesse LAL-CL02 ja LAL-CL06 kaasatud 59 patsiendi maksabiopsiaate hindas keskses uuringuasutuses sõltumatu patoloog; hindamise ajapunkt ja ravirühma kuuluvus olid kaitstud pimemenetlusega. Kõiki biopsiaate hinnati semikvantitatiivselt histoloogiliste omaduste suhtes, nagu Ishaki fibroosiskoor, maksaväratipõletik, sagnarapõletik, makrovesikulaarne steatoos ja mikrovesikulaarne steatoos. Steatoosi osakaalu, fibrogeensete rakkude, kollageeni ja makrofaagide hulga määramiseks kasutati arvutipõhist morfomeetriat.

Ishaki fibroosiskoori põhjal olid uuringu alguses hinnatavad 59 patsiendi maksabiopsiaadid ja 12. kuul (s.t pärast 12-kuulist ekspositsiooni alfasebelipaasile) 38 patsiendi omad. Kolmekümne kuuel patsiendil olid Ishaki skoorid olemas nii uuringu alguses kui ka 12. kuul.

Uuringu alguses oli 3 patsiendil 59-st (5%) Ishaki skoor 0 (fibroos puudus) ja 15 (25%) patsiendil oli Ishaki skoor 6, mis tähendab väljakujunenud või kaugelearenenud tsirroosi. Ishaki skoorid paranesid 12. kuuks, mil 9 patsiendil 38-st (24%) oli Ishaki skoor 0 ja 7 patsiendil (18%) oli Ishaki skoor 6. Kokku 31 patsiendil 36-st (86,1%) olid 12. kuuks Ishaki skoorid kas paranenud või ei olnud suurenenud. Nende seas oli 10 patsienti (28%), kellel Ishaki skoor vähenes 12. kuuks ravieelsega võrreldes ≥ 2 punkti võrra, sealhulgas 2. staadiumist 0-staadiumisse, 3. staadiumist 1. ja 0-staadiumisse, 5. staadiumist 0-staadiumisse (> 3 -punktiline vähenemine) ning 6. staadiumist 4. ja 3. staadiumisse. Üldiselt toimus neil 10 patsiendil, kellel saavutati Ishaki skoori ≥ 2 -punktiline vähenemine, samal perioodil ka teiste uuringuga seotud näitajate oluline paranemine, nagu ALAT-i, LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli ja mitte-HDL-kolesterooli vähenemine.

Üldiselt eeldati uuringus LAL-CL06 osalenud patsientidel, kellel oli maksahaigus uuringu alguseks kaugemale arenenud, sobivuskriteeriumide põhjal rohkem tsirroosi ja ravile allumatu haiguse juhtusid võrreldes uuringus LAL-CL02 osalenud patsientidega. Uuringutes LAL-CL02 ja LAL-CL06 tehtud maksabiopsiate leiud olid omavahel kooskõlas. Enne uuringu algust oli suuremal osal mõlemas uuringus osalenud patsientidest mikrovesikulaarne steatoos (57-l 59-st, 97%), sealhulgas 45 patsiendil 59-st (76%) oli skoor 4 (skaalal 0...4, kus 4 tähistab rasket ja vastab $> 66\%$ hepatotsüütide haaratusele/asendatusele), mis põhihaiguse tõttu oligi oodatav. 12. kuuks oli raske mikrovesikulaarse steatoosiga patsientide protsent vähenenud, 17 patsiendil 38-st (45%) oli $> 66\%$ hepatotsüüte haaratud/asendunud (skoor 4).

Lapsed

Saja kahekümne viiest (125) patsiendist 88 (70%), kellele manustati kliinilistes uuringutes alfasebelipaasi, olid esimese annuse manustamise ajal laste ja noorukite vanusevahemikus (1 kuu kuni 18 aastat). Praegu olemasolevad andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsientide register

MeditSiini- või tervishoiutöötajaid julgustatakse osalema ja kaasama kõiki lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkuse diagnoosiga patsiente lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsientide registrisse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfasebelipaasi farmakokineetika lastel ja täiskasvanutel määrati kindlaks populatsiooni farmakokineetilise analüüsiga 102 patsiendil, kellel oli lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkus ja kellele manustati alfasebelipaasi intravenoosseid infusioone neljas kliinilises uuringus: LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 ja LAL-CL06 (tabel 4).

Alfasebelipaasi kliinilistest uuringutest saadud eeldatavad farmakokineetilised ja ekspositsiooniparameetrid on vanuserühmade kaupa esitatud **Error! Reference source not found.4**.

Tabel 4. Keskmised (SD) eeldatavad farmakokineetilised ja ekspositsiooniparameetrid vanuserühmade kaupa pärast alfasebelipaasi annuse 1 mg/kg korduvat manustamist lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsientidele

Parameeter	Vanus < 4 aastat (N = 5)	Vanus 4 kuni < 12 aastat (N = 32)	Vanus 12 kuni < 18 aastat (N = 34)	≥ 18 aastat (N = 31)
CL (l/h)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (L/h)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V _c (l)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V _{ss} (l)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{½β} (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × h/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Märkus. Hinnangulised andmed tuginevad uuringute LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 ja LAL-CL06 andmetele.

AUC_{ss} = seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes; CL = kliirens; C_{max,ss} = maksimaalne täheldatud seerumikontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni tingimustes; PK = farmakokineetika; Q = perifeerne kliirens; t_{½β} = eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg; V_c = tsentraalne jaotusruumala; V_{ss} = jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes

Lineaarsus/mittelineaarsus

Kuna andmed alfasebelipaasi suuremate süsteemsete kontsentratsioonide kohta on piiratud, ei saa farmakokineetika lineaarsuse kohta järeldusi teha. Kui ravimit on manustatud annuses 1 mg/kg või 3 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel, ei ole ravimi kuhjumist täheldatud, kuid tähelepanekud ravimi kuhjumise kohta 3 mg/kg suuruse annuse korral iga kahe nädala järel põhinevad väikesel patsientide arvul. Üks kord nädalas manustades ei ole ravimi kuhjumist oodata, sest ravimi kliirens on suhteliselt kiire.

Eirühmad

Alfasebelipaasi populatsiooni farmakokineetilise mudeli kovariatsioonanalüüsis ei mõjutanud vanus, sugu ega ensüümi maturatsioon oluliselt alfasebelipaasi kliirensit (CL) ega tsentraalset jaotusruumala (V_c). Kliirensi puhul on olulised ühismuutujad kehakaal ja kehapindala. Alfasebelipaasi kasutamist 65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole uuritud.

Alfasebelipaasi farmakokineetika kohta mitte-europiidse rassi etnilistes rühmades on andmed piiratud.

Alfasebelipaas on valk ja laguneb metabolismi käigus eeldatavalt peptiidide hüdrolyüsi teel. Seetõttu maksafunktsiooni kahjustus eeldatavalt alfasebelipaasi farmakokineetikat ei mõjuta. Andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad.

Alfasebelipaasi eritumist neerude kaudu loetakse vähetahtsaks eliminatsiooni teeks. Andmed neerukahjustusega patsientide kohta puuduvad.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, on võimalik immunogeense toime kujunemine (vt lõik 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, rottidel ja ahvidel korduvtoksilisuse või rottide ja küülikute fertiilsuse, embrüo ja loote arengu ja peri- ja postnataalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringud noorte makaakidega (*Cynomolgus*) ei näidanud toksilisust imikutel soovitatavatest annustest kuni 3 korda suuremate ja täiskasvanutel/lastel soovitatavatest annustest kuni 10 korda suuremate annuste korral. Rottide ja küülikute embrüo/loote arengu uuringutes ei täheldatud kahjulikke toimeid annustes, mis ületasid kuni vähemalt 10-kordselt täiskasvanutel/lastel soovitatavat annust ning rottide fertiilsuse ja peri- ja postnataalse arengu uuringutes annustes, mis ületasid täiskasvanutel/lastel soovitatavat annust kuni 10-kordselt.

Alfasebelipaasi mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat
Sidrunhappe monohüdraat
Humaanalbumiin
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid: 2 aastat.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kuni 12 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest enne manustamist kasutaja. Ravimit võib

säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või kuni 12 tundi temperatuuril alla 25 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev (I tüüpi) klaasist viaal silikoonitud butüülkummist punnkorgi ja alumiiniumsulguriga, millel on eemaldatav plastkate ja mis sisaldab 10 ml kontsentrati.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga KANUMA viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. KANUMA't tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, järgides aseptilika nõudeid.

Lahjendatud lahus tuleb manustada patsientidele, kasutades madala valgusiduvusega infusioonisüsteemi, mis on varustatud süsteemisese, madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga, mille pindala on soovitatavalt suurem kui 4,5 cm², et vältida filtri ummistumist.

Alfasebelipaasi infusiooni ettevalmistamine

KANUMA ettevalmistamisel ja kasutamisel tuleb järgida järgmisi samme. Tuleb järgida aseptilika nõudeid.

- Infusiooniks lahjendatavate viaalide arv tuleb määrata patsiendi kehakaalu ja talle määratud annuse järgi.
- Soovitatav on lasta KANUMA viaalidel enne lahjendamist soojeneda temperatuurini 15 °C...25 °C, et vältida alfasebelipaasi valguosakeste moodustumist lahuses. Viaale ei tohi enne infusiooniks lahjendamist jätta külmikust välja rohkem kui 24 tunniks. Viaale ei tohi külmutada, kuumutada ega soojendada mikrolaineahjus. Hoida valguse eest kaitstult.
- Viaale ei tohi loksutada. Enne lahjendamist tuleb viaalides sisalduvat kontsentrati visuaalselt kontrollida; kontsentraat peab olema selge kuni veidi opalestseeruv, värvitu kuni veidi värviline (kollane). Ravimi valgulise iseloomu tõttu võib viaali pakendatud kontsentraadis esineda kerget flokulatsiooni (st õhukesti, läbipaistvaid osakesi või kiude), mis ei ole takistuseks ravimi kasutamisel.
- Ärge kasutage kontsentrati, kui see on hägune või sisaldab võõrosakesi.
- Igast viaalist tuleb aeglaselt välja tõmmata kuni 10 ml kontsentrati ja lahjendada see 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega. Soovitatavaid infusiooni kogumahte olenevalt kehakaalu vahemikust vt tabelist 5. Lahust tuleb ettevaatlikult segada, mitte loksutada.

Tabel 5. Soovitatavad infusioonimahud*

Kehakaalu vahemik (kg)	Annus 1 mg/kg	Annus 3 mg/kg	Annus 5 mg/kg**
	Infusiooni kogumaht (ml)	Infusiooni kogumaht (ml)	Infusiooni kogumaht (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

* Infusioonimaht peab põhinema määratud annusel ja ettevalmistatud lõplik alfasebelipaasi kontsentratsioon peab olema 0,1...1,5 mg/ml.

** Esimesel kuuel elukuul lüsoosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega pöördunud patsiendid, kellel ei saavutata piisavat kliinilist ravivastust annusega 3 mg/kg.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1033/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. august 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Kanuma turuletoomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis riikliku pädeva ametiga kokku leppima õppematerjalide sisu ja vormi, sealhulgas suhtlemisvahend, levitamise üksikasjad ja mis tahes muud programmi aspektid.

Õppematerjal on suunatud tervishoiutöötajatele, et julgustada neid kaasama lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsiente prospektiivsesse haiguse ja kliiniliste tulemuste registrisse, mille eesmärk on jälgida Kanuma tõhusust ja ohutust eriti ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia suhtes ning ravivastust mõjutavate ravimivastaste antikehade tekke suhtes.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Kanumat turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes eeldatavasti Kanumat kasutavad, ligipääs õppematerjalidele. Arstidele mõeldud õppematerjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõtet
- Juhendit tervishoiutöötajatele

Juhend tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi peamisi elemente:

- Hoiatused ja ettevaatusabinõud ülitundlikkuse, sealhulgas anafülaksia või ravimivastaste antikehade tekke riski kohta, eraldi väljatoodud sümptomite, algusaja ja raskusastmetega.
- Teave selle kohta, kuidas käsitleda raske ülitundlikkusreaktsiooniga, sealhulgas anafülaksiaga patsiente.
- Üksikasjalikud juhised, kuidas jälgida pärast Kanumaga ravi alustamist võimaliku ravimivastaste antikehade tekke suhtes, eriti neil Kanumat saavatel patsientidel, kellel tekib kliiniliselt oluline ülitundlikkusreaktsioon või võimaliku ravivastuse kadumise puhul.
- Teave tervishoiutöötajatele, et ravimivastaste antikehadega patsientide jälgimiseks mõeldud analüüside, sealhulgas analüüsi tellimiseks vajalike üksikasjade eest vastutab müügiloa hoidja.
- Teave käigusoleva lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsientide registri kohta, sealhulgas patsientide kaasamise tähtsuse kohta (sealhulgas ka need patsiendid, keda ei ravita Kanumaga), ning osalemise üksikasjad.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<p>Müügiloo saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsientide register: Mittesekkuv, mitmekeskuseline, lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsientide prospektiivne haiguse ja kliinilise tulemuse register haigusest, selle süvenemisest ja mis tahes seotud tüsistustest arusaamise edendamiseks ja Kanuma pikaajalise tõhususe (maksatalitluse normaliseerumine) ja ohutuse (eriti ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, ja potentsiaalselt ravivastust mõjutav ravimivastaste antikehade teke) hindamiseks kokkulepitud protokoll järgi.</p>	<p>Vahearanded esitatakse iga 2 aasta järel. Lõplik uuringuaruanne valmib eeldatavasti 2027. aasta jaanuaris</p>

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KANUMA 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
sebelipasum alfa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 2 mg alfasebelipaasi. Üks viaal sisaldab 20 mg alfasebelipaasi 10 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained:
Naatriumsitraat
Sidrunhappe monohüdraat
Humaanalbumiin
Süstevesi
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
Üks 10 ml viaal
20 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1033/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

10 ml VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KANUMA 2 mg/ml steriilne kontsentraat
sebelipasum alfa
pärast lahjendamist i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/10 ml

6. MUU

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

KANUMA 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Alfasebelipaas (*sebelipasum alfa*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teile endal või teie lapsel. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KANUMA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne KANUMA saamist
3. Kuidas KANUMA't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KANUMA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KANUMA ja milleks seda kasutatakse

KANUMA sisaldab toimeainena alfasebelipaasi. Alfasebelipaas sarnaneb looduslikule ensüümile lüsoosomaalne happeline lipaas, mida organism kasutab rasvade lõhustamiseks. Seda kasutatakse lüsoosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega igas vanuses patsientide raviks.

Lüsoosomaalse happelise lipaasi puudulikkus on geneetiline haigus, mis põhjustab maksafunktsiooni kahjustust, vere kolesteroolisisalduse tõusu ja muid teatavat tüüpi rasvade (kolesterüülestrid ja triglütseriidid) kogunemisest tingitud tüsistusi.

Kuidas KANUMA toimib

See ravim on mõeldud ensüümasendusraviks. See tähendab, et see asendab lüsoosomaalse happelise lipaasi puudulikkusega patsientidel puudulikku või defektset lüsoosomaalse happelise lipaasi ensüümi. Selle ravimi toime seisneb meditsiinilisi tüsistusi, sealhulgas kasvupeetust, maksafunktsiooni kahjustust ja südames avalduvaid tüsistusi põhjustavate rasvade kogunemise vähendamises. See parandab ka kõrvalekaldeid vereraskude sisalduses, sealhulgas suurenenud LDL-kolesterooli (halva kolesterooli) ja triglütseriidide sisaldust.

2. Mida on vaja teada enne KANUMA saamist

KANUMA't ei tohi manustada

- kui teil või teie lapsel on tekkinud eluohtlikke allergilisi reaktsioone alfasebelipaasi suhtes, mida ei ole võimalik kontrollida selle ravimi uuesti manustamisel, või muna suhtes või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Ravi ajal KANUMA'ga võib teil või teie lapsel ravimi manustamise ajal või infusioonile järgnevate tundide jooksul tekkida kõrvaltoime (vt lõik 4). Seda nimetatakse infusioonireaktsiooniks, mis võib olla raske ja hõlmata ka allergilist reaktsiooni, mis võib olla eluohtlik ning vajada ravi. Kui teie või teie laps saate esmakordselt KANUMA't, peab

tervishoiutöötaja teid või teie last ühe tunni vältel infusioonireaktsiooni nähtude suhtes jälgima. **Kui teil või teie lapsel tekib raske infusioonireaktsioon, pöörduge kohe arsti poole.** Kui teil või teie lapsel tekib infusioonireaktsioon, võidakse teile või teie lapsele manustada lisaravimeid selle ravimiseks või edasiste reaktsioonide ennetamiseks. Nende ravimite hulka võivad kuuluda antihistamiinid, palavikku alandavad ravimid ja/või kortikosteroidid (teatud tüüpi põletikuvastased ravimid).

Kui infusiooniga seotud reaktsioon on raskekujuline, võib teie arst kohe KANUMA infusiooni katkestada ja alustada teile või teie lapsele sobivat ravi.

- Ravi ajal võivad moodustuda KANUMA-vastased verevalgud, mida nimetatakse ravimivastasteks antikehadeks. Kui märkate, et KANUMA efektiivsus väheneb, pidage nõu oma arstiga.
- See ravim võib sisaldada munavalke. Kui teil või teie lapsel on või on olnud munaallergia, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele (vt **KANUMA't ei tohi manustada**).

Muud ravimid ja KANUMA

Teatage oma arstile, kui teie või teie laps kasutate/kasutab või olete/on hiljuti kasutanud või kavatsete/kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus

Alfasebelipaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Ettevaatusmeetmena ei tohi KANUMA't raseduse ajal manustada.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfasebelipaas eritub rinnapiima. Andke oma arstile teada, kui imetate last rinnaga või kavatsete seda teha. Arst aitab teil otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või KANUMA manustamine, võttes arvesse imetamisest tuleneva kasu lapsele ja KANUMA kasu emale.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

KANUMA võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Alfasebelipaasi kõrvaltoimete hulka kuulub pearinglus, mis võib halvendada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

KANUMA sisaldab naatriumi

Intravenoosseks manustamiseks 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega lahjendatud ravimi soovituslik annus sisaldab 33 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa). See on võrdne 1,7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Öelge oma arstile, kui olete või teie laps on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

3. Kuidas KANUMA't manustatakse

Teile või teie lapsele manustatav annus sõltub teie / teie lapse kehakaalust.

Imikud (< 6 kuu vanused)

Patsientidel, kellel avalduvad selle haiguse nähud ja sümptomid imikueas, on soovitatav algannus 1 mg/kg või 3 mg/kg üks kord nädalas. Olenevalt lapse ravivastusest võidakse kaaluda annuse kohandamist.

Lapsed ja täiskasvanud

Soovitatav annus on 1 mg kehakaalu kg kohta üks kord iga kahe nädala järel tilgutiga veeni. Olenevalt teie või teie lapse ravivastusest võib kaaluda annuse kohandamist.

Iga infusiooni kestus on ligikaudu 1 kuni 2 tundi. Arst või meditsiiniõde võib teid või teie last ühe tunni jooksul pärast infusiooni jälgida. Ravi KANUMA'ga tuleb alustada võimalikult varases eas ning see on ette nähtud pikaajaliseks kasutamiseks.

Teie arst või meditsiiniõde manustab teile või teie lapsele KANUMA't tilkinfusioonina (tilgutiga) veeni. Enne teile või teie lapsele manustamist ravim lahjendatakse.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimeid tekkis patsientidel ravimi saamise ajal või veidi hiljem (infusioonireaktsioonid). Kõige tõsisemate kõrvaltoimete hulka võivad kuuluda allergiline reaktsioon (alla 6 kuu vanustel imikutel väga sage [võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st], lastel ja täiskasvanutel sage [võib esineda kuni 1 inimesel 10st]), mille sümptomid on muu hulgas hingamisraskus, kiirenenud hingamine, südamegevuse kiirenemine, ebamugavustunne rinnus, kerge lauturse, silmade punetus, eritis ninast, õhetus, nõgestõbi, sügelus, kõhulahtisus, kahvatus, vilisev hingamine, vere hapnikusisalduse vähenemine, nahapunetus ja ärrituvus. **Kui teil või teie lapsel tekib mõni nimetatud sümptom, pöörduge kohe arsti poole.** Kui teil või teie lapsel tekib infusiooniga seotud reaktsioon, võidakse teile või teie lapsele anda täiendavaid ravimeid, mis ravivad või aitavad ennetada edasisi reaktsioone. Kui infusiooniga seotud reaktsioon on raskekujuline, võib teie arst KANUMA veeniinfusiooni katkestada ja alustada sobivat ravi.

Väga sagedad (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st) kõrvaltoimed, millest teatati imikutel (1 kuni 6 kuu vanused)

Ülitundlikkus (ärrituvus, rahutus, oksendamine, nõgestõbi, ekseem, sügelus, kahvatus ja ülitundlikkus ravimi suhtes), rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktilised reaktsioonid)

Lauturse

Kiired südamelöögid

Hingamisraskused

Kõhulahtisus, oksendamine

Lööve, nahapinnast kõrgem lööve

Palavik

Vere hapnikusisalduse vähenemine, vererõhu tõus, hingamise kiirenemine, verevalkude moodustumine.

Väga sagedad (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st) kõrvaltoimed, millest teatati lastel ja noorukitel (4 kuni 18 aasta vanused) ning täiskasvanutel

Ülitundlikkus (külmavärinad, ekseem, kõriturse, iiveldus, sügelus ja nõgeslööve)

Pearinglus

Kõhuvalu, kõhulahtisus

Väsimus, palavik.

Sagedad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10st) kõrvaltoimed, millest teatati lastel ja noorukitel (4 kuni 18 aasta vanused) ning täiskasvanutel

Raske allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)

Kiired südamelöögid

Nahapunetus, madal vererõhk

Õhupuudus

Kõhupuhitus

Lööve, nahapunetus ja -turse

Ebamugavustunne rindkeres, infusioonikoha reaktsioon

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel ja täiskasvanutel sarnane.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KANUMA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Mitte loksutada. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahused on soovitatav kohe ära kasutada. Kui lahjendatud ravimit ei kasutata kohe, võib lahust säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või kuni 12 tundi temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KANUMA sisaldab

- Toimeaine on alfasebelipaas. Üks ml kontsentraati sisaldab 2 mg alfasebelipaasi. Üks viaal sisaldab 20 mg alfasebelipaasi 10 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat (vt lõik 2 „KANUMA sisaldab naatriumi“), sidrunhappe monohüdraat, humaanalbumiin ja süstevesi.

Kuidas KANUMA välja näeb ja pakendi sisu

KANUMA't turustatakse infusioonilahuse kontsentraadina (steriilse kontsentraadina). See on selge kuni veidi opalestseeruv ja värvitu kuni veidi värviline lahus.

Pakendi suurus: 1 viaal, mis sisaldab 10 ml kontsentraati.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Almac Pharma Service
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Ühendkuningriik

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Κύπρος

Alexion Europe SAS

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

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB

Tηλ: +357 22490305

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Iga KANUMA viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. KANUMA't tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega, järgides aseptika nõudeid. Lahjendatud lahus tuleb manustada patsientidele, kasutades madala valgusiduvusega infusioonisüsteemi, mis on varustatud süsteemisese, madala valgusiduvusega 0,2 µm filtriga, mille pindala on soovitatavalt suurem kui 4,5 cm², et vältida filtri ummistumist.

Alfasebelipaasi infusiooni ettevalmistamine

KANUMA ettevalmistamisel ja kasutamisel tuleb järgida järgmisi samme. Järgida tuleb aseptika nõudeid.

- Infusiooniks lahjendatavate viaalide arv tuleb määrata patsiendi kehakaalu ja talle määratud annuse järgi.
- Soovitav on lasta KANUMA viaalidel enne lahjendamist soojeneda temperatuurini 15 °C...25 °C, et vältida alfasebelipaasi valguosakeste moodustumist lahuses. Viaale ei tohi enne infusiooniks lahjendamist jätta külmikust välja rohkem kui 24 tunniks. Viaale ei tohi külmutada, kuumutada ega soojendada mikrolaineahjus. Hoida valguse eest kaitstult.
- Viaale ei tohi loksutada. Enne lahjendamist tuleb viaalides sisalduvat kontsentraati visuaalselt kontrollida; kontsentraat peab olema selge kuni veidi opalestseeruv, värvitu kuni veidi värviline (kollane). Ravimi valgulise iseloomu tõttu võib viaali pakendatud kontsentraadis esineda kerget flokulatsiooni (st õhukesti, läbipaistvaid osakesi või kiude), mis ei ole takistuseks ravimi kasutamisel.
- Ärge kasutage kontsentraati, kui see on hägune või sisaldab vöörosakesi.
- Igast viaalist tuleb aeglaselt välja tõmmata kuni 10 ml kontsentraati ja lahjendada see 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega. Soovitavaid infusiooni kogumahte olenevalt kehakaalu vahemikust vt tabelist 1. Lahust tuleb ettevaatlikult segada, mitte loksutada.

Tabel 1. Soovitavad infusioonimahud*

Kehakaalu vahemik (kg)	Annus 1 mg/kg	Annus 3 mg/kg	Annus 5 mg/kg**
	Infusiooni kogumaht (ml)	Infusiooni kogumaht (ml)	Infusiooni kogumaht (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

* Infusioonimaht peab põhinema määratud annusel ja ettevalmistatud lõplik alfasebelipaasi kontsentratsioon peab olema 0,1...1,5 mg/ml.

** Esimesel kuuel kuul lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkusega pöördunud patsiendid, kellel ei saavutata piisavat kliinilist ravivastust annusega 3 mg/kg.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.