

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KANUMA 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 2 mg sebelipaasialfaa (sebelipasum alfa)*.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg sebelipaasialfaa.

* valmistettu siirtogeenisen kanan (*Gallus*) munanvalkuaisessa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 33 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas tai hieman himmeä, väritön tai hieman värillinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

KANUMA on tarkoitettu pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon kaiken ikäisille lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastaville potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

KANUMA-hoito on annettava sellaisen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa, jolla on kokemusta lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta, muita aineenvaihduntasairauksia tai kroonisia maksasairauksia sairastavien potilaiden hoidosta. KANUMA-valmisteen saa antaa vain koulutettu terveydenhuollon ammattilainen, joka osaa hoitaa hätätapauksia.

Annostus

On tärkeää, että hoito aloitetaan mahdollisimman varhain lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen diagnoosin jälkeen.

Ks. kohdasta 4.4 ohjeet yliherkkyyssreaktioiden ehkäisyyn ja seurantaan. Jos potilaalla on ilmennyt yliherkkyyssreaktio, sopivaa esilääkitystä on harkittava tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on ensimmäisten 6 elinkuukauden aikana ilmenevä nopeasti etenevä lysosomaalisen happamen lipaasin puutos

Suosittelut aloitusannos vauvoille (< 6 kuukauden ikäisille), joilla on nopeasti etenevä lysosomaalisen happamen lipaasin puutos, on joko 1 mg/kg tai 3 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona kerran viikossa,

potilaan kliinisen statuksen mukaan. Suurempaa, 3 mg/kg:n aloitusannosta on harkittava sairauden vaikeusasteen ja nopean etenemisen perusteella.

Annoksen suurentamista on harkittava, jos kliinisiin ja biokemiallisiin kriteereihin perustuva vaste on suboptimaalinen, esim. seuraavissa tapauksissa: heikko kasvu (etenkin olkavarren keskikohdan ympärysmitta, MUAC), biokemiallisten merkkiaineiden (esim. maksan transaminaasiarvot, ferritiini, C-reaktiivinen proteiini ja hytytmisarvot) arvojen huononeminen, pitkäkestoinen tai paheneva organomegalia, samanaikaisten infektioiden yleistymisen ja muiden oireiden (esim. ruoansulatuskanavan oireiden) pitkäkestoinen paheneminen.

- Annoksen suurentamista tasolle 3 mg/kg on harkittava, jos kliininen vaste on suboptimaalinen.
- Annoksen suurentamista edelleen tasolle 5 mg/kg on harkittava, jos suboptimaalinen kliininen vaste jatkuu.

Annosta voidaan säätää yksilöllisesti joko annosta pienentämällä tai annosväliä pidentämällä sen mukaan, miten hoitotavoitteita saavutetaan ja miten niissä pysytään. Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu kerran viikossa annettavia 0,35–5 mg/kg:n annoksia, ja yksi potilas sai suurempaa, 7,5 mg/kg:n, annosta kerran viikossa. Suurempia kuin 7,5 mg/kg:n annoksia ei ole tutkittu.

Pediatriset ja aikuiset potilaat, joilla on lysosomaalisen happamen lipaasin puutos

Suositeltu annos lapsille ja aikuisille, joilla ei ole nopeasti etenevää lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta ennen 6 kuukauden ikää, on 1 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona kerran joka toinen viikko. Annoksen suurentamista tasolle 3 mg/kg kerran joka toinen viikko on harkittava, jos kliinisiin ja biokemiallisiin kriteereihin perustuva vaste on suboptimaalinen, esim. seuraavissa tapauksissa: heikko kasvu, pitkäkestoiset tai huonontuvat biokemiallisten merkkiaineiden arvot (esim. maksavaurion parametrit [ALAT, ASAT], lipidiaineenvaihdunnan parametrit [kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli, triglyseridit]), pitkäkestoinen tai paheneva organomegalia ja muiden oireiden (esim. ruoansulatuskanavan oireiden) pitkäkestoinen paheneminen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella annoksen muuttamista sebelipaasialfan farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevan tämänhetkisen tietämyksen perusteella (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella annoksen muuttamista sebelipaasialfan farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa koskevan tämänhetkisen tietämyksen perusteella (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Sebelipaasialfan turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole arvioitu, eikä näille potilaille voida suositella vaihtoehtoista annosta (ks. kohta 5.1).

Ylipainoiset potilaat

Sebelipaasialfan turvallisuutta ja tehoa ylipainoisten potilaiden hoidossa ei ole arvioitu perusteellisesti, eikä näille potilaille siksi voida suositella vaihtoehtoista annosta tällä hetkellä.

Pediatriset potilaat

Sebelipaasialfan antaminen vauvoille, joilla on todettu monielinlähäiriö, on hoitavan lääkärin harkinnassa.

Antotapa

KANUMA annetaan vain laskimoon (i.v.).

Koko infuusiomäärä annetaan noin 2 tunnin aikana. Yhden tunnin kestoista infuusiota voidaan harkita niille potilaille, joille annettava annos on 1 mg/kg, kun potilaan sietokyky on varmistettu. (Suositellut infuusioiden tilavuudet, ks. kohta 6.6). Infuusion kesto voidaan pidentää annosta suurennettaessa.

KANUMA-valmiste annetaan 0,2 µm:n suodattimen läpi (ks. kohta 6.6).

K. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Hengenvaarallinen yliherkkyys (anafylaktinen reaktio) vaikuttavalle aineelle, kun uudelleenaltistusyritykset eivät ole onnistuneet, kananmunalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyysreaktiot, anafylaksia mukaan lukien

Sebelipaasialfahoidon saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen yliherkkyysreaktioita, anafylaksia mukaan lukien; ks. kohta 4.8. Siksi sopiva tukihoito on oltava helposti saatavilla sebelipaasialfahoidon annettaessa. Jos vakavia reaktioita esiintyy, sebelipaasialfainfuusio on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito aloitettava. Sebelipaasialfahoidon uudelleen antamisen riskejä ja hyötyjä on harkittava vakavan reaktion jälkeen.

Ensimmäisen sebelipaasialfainfuusion jälkeen, mukaan lukien ensimmäinen annos annoksen suurentamisen jälkeen, potilasta on tarkkailtava 1 tunnin ajan anafylaksian tai vakavan yliherkkyysreaktion merkkien ja oireiden seuraamiseksi.

Yliherkkyysreaktioita voidaan hoitaa keskeyttämällä infuusio tilapäisesti, hidastamalla infuusionopeutta ja/tai antamalla antihistamiineja, kuumelääkkeitä ja/tai kortikosteroideja. Valmistetta on annettava varoen uudelleen sellaisille potilaille, joilla on esiintynyt allergisia reaktioita infuusion aikana. Jos infuusio keskeytetään, se voidaan aloittaa hitaammalla nopeudella, jota suurennetaan sietokyvyn mukaan. Kuumelääkkeiden ja/tai antihistamiinien antaminen esilääkityksenä voi estää uudet reaktiot potilailla, jotka ovat tarvinneet oireidenmukaista hoitoa.

Vakavissa infuusioon liittyvissä reaktioissa ja tehon puuttuessa tai hävitessä, potilailta on tutkittava vasta-aineet.

Tässä lääkevalmisteessa voi olla jäämiä kanamunan proteiineista. Potilaita, joilla tiedettiin olevan kananmuna-allergia, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin (ks. kohta 4.3).

Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien käytössä, immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa. Sebelipaasialfan kliinisessä tutkimusohjelmassa potilailta testattiin rutiininomaisesti sebelipaasialfaa vastaan kehittyneet lääkevasta-aineet (ADA) sebelipaasialfaan liittyvän mahdollisen immunogeenisuuden määrittämiseksi. Potilailta, joilla todettiin lääkevasta-aineita, testattiin myös neutraloivien vasta-aineiden aktiivisuus. Neutraloivaa aktiivisuutta on havaittu kliinisissä tutkimuksissa joinakin ajankohtina lähtötilanteen jälkeen (ks. kohta 4.8). Yleisesti ottaen lääkevasta-aineiden / neutraloivien vasta-aineiden kehittymisen ja niihin liittyvien yliherkkyysreaktioiden tai suboptimaalisen kliinisen vasteen välisestä suhteesta ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Kliinisissä tutkimuksissa 3 potilaalle, jotka olivat homotsygoottisia lipaasi A-, lysosomihappo (LIPA)- ja kolesterol-25-hydroksylaasigeenien molempia alleeleja koskevan deleetion suhteen, kehittyi neutraloivien vasta-aineiden aktiivisuutta, johon liittyi suboptimaalinen kliininen vaste. Näille potilaille annettiin immunomodulatorista hoitoa joko yksin tai yhdessä hematopoieettisten kantasolujen siirron tai luuydinsiirron kanssa, jolloin kliininen vaste sebelipaasialfalle parani.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 33 mg natriumia injektiopulloa kohden, joka vastaa 1,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Se annetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuokseen laimennettuna (ks. kohta 6.6). Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettuna ihmisen proteiinina sebelipaasialfa ei todennäköisesti aiheuta sytokromi P450 -välitteisiä tai muita yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sebelipaasialfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varotoimenä on suositeltavaa välttää sebelipaasialfan käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Valmisteen käytöstä imettävillä naisilla ei ole tutkimustietoa. Ei tiedetä, erittyykö sebelipaasialfa ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko sebelipaasialfahoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Sebelipaasialfan vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

KANUMA-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sebelipaasialfan käyttöön liittyvänä haittatapahtumana on raportoitu huimausta, joka voi vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seuraavassa kuvatut tiedot on saatu 125 potilaan sebelipaasialfa-altistuksesta annoksilla, joiden vaihteluväli kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) oli 0,35 mg/kg kerran joka toinen viikko annettuna – 7,5 mg/kg kerran viikossa annettuna. Hoidon keston vaihteluväli oli 1 päivä – 60,5 kuukautta (5 vuotta).

Kliinisiin tutkimuksiin otetuista 106 lapsesta ja aikuisesta 102 (96,2 %) sai sebelipaasialfaa annostuksella 1 mg/kg kerran joka toinen viikko. Altistuksen keston mediaani oli 33 kuukautta (6,

59 kuukautta). Altistuksen keston mediaani kliinisiin tutkimuksiin otetuilla 19 vauvalla oli 35,5 kuukautta (vaihteluväli: 1 päivä – 60 kuukautta).

Vakavimmat haittavaikutukset, joita esiintyi 4 %:lla kliinisen tutkimuksen potilaista, olivat anafylaksian kaltaiset merkit ja oireet. Merkkejä ja oireita olivat mm. epämiellyttävä tunne rinnassa, sidekalvon hyperemia, hengenahdistus, hyperemia, silmäluomien turvotus, vetinen nuha, vaikeat hengitysvaikeudet, takykardia, tiheä hengitys, ärtyneisyys, punastelu, kutina, nokkosihottuma, hengityksen vinkuminen, hypoksia, kalpeus ja ripuli.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on kuvattu haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa sebelipaasialfaa saaneilla vauvoilla. Taulukossa 2 on kuvattu haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa sebelipaasialfaa saaneilla lapsilla ja aikuisilla.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys ilmoitetaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Sebelipaasialfaa saaneilla vauvoilla esiintyneet haittavaikutukset (N = 19 potilasta)

MedDRA-elinjärjestelmä	MedDRAn mukainen haittavaikutus	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ^a Anafylaktinen reaktio ^b	Hyvin yleinen
Silmät	Silmäluomien turvotus	Hyvin yleinen
Sydän	Takykardia	Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengitysvaikeudet	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Ripuli	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Makulopapulaarinen ihottuma	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Hypertermia	Hyvin yleinen
Tutkimukset	Lääkespesifiset vasta-aineet Ruumiinlämmön nousu Happisaturaation väheneminen Verenpaineen nousu Sydämen sykkeen kiihtyminen Hengitysnopeuden kiihtyminen	Hyvin yleinen

^a Saattaa sisältää seuraavat: ärtyneisyys, kiihtyneisyys, oksentelu, nokkosihottuma, ekseema, kutina, kalpeus ja lääkeyliherkkyys

^b Esiintyi 3 vauvalla, jotka saivat hoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Perustuu suositeltuun termiin ”anafylaktinen reaktio” ja anafylaksiaan viittaavien merkkien/oireiden tunnistamiseen käytettäviin Sampsonin kriteereihin.

Taulukko 2: Sebelipaasialfaa saaneilla lapsilla ja aikuisilla esiintyneet haittavaikutukset (N = 106 potilasta)

MedDRA-elinjärjestelmä	MedDRAn mukainen haittavaikutus	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ^b	Hyvin yleinen
	Anafylaktinen reaktio ^a	Yleinen
Hermosto	Heitehuimaus	Hyvin yleinen
Sydän	Takykardia	Yleinen

Verisuonisto	Hyperemia Hypotensio	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu Ripuli	Hyvin yleinen
	Vatsan pingotus	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Papulaarien ihottuma	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys Kuume	Hyvin yleinen
	Epämiellyttävä tunne rinnassa Infuusiokohdan reaktio ^c	Yleinen
Tutkimukset	Ruumiinlämmön nousu	Yleinen

^a Esiintyi 2 potilaalla, jotka saivat hoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Perustuu suositeltuun termiin ”anafylaktinen reaktio” ja anafylaksiaan viittaavien merkkien/oireiden tunnistamiseen käytettäviin Sampsonin kriteereihin.

^b Saattaa sisältää seuraavat: vilunväreet, ekseema, kurkunpään turvotus, pahoinvointi, kutina, nokkosihottuma.

^c Sisältää seuraavat: infuusiokohdan ekstravasaatio, infuusiokohdan kipu ja infuusiokohdan nokkosihottuma

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Viidellä potilaalla 125 potilaasta (4 %), jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa sebelipaasialfaa, mukaan lukien 3/19 vauvaa (16 %) ja 2/106 lasta ja aikuista (2 %), esiintyi sebelipaasialfan aiheuttaman anafylaksian kaltaisia vakavia merkkejä ja oireita. Anafylaksiaa esiintyi infuusion aikana niinkin myöhään kuin 1 vuosi hoidon aloittamisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa 59 potilaalla 125:stä (47 %) sebelipaasialfaa saaneesta potilaasta, mukaan lukien 13/19 (68 %) vauvaa ja 46/106 (43 %) lasta ja aikuista, esiintyi vähintään yksi yliherkkyysreaktio (valittu etukäteen määritetyistä, validoiduista termijoukoista, joita yhdistelemällä voidaan tunnistaa mahdollisia yliherkkyysreaktioita). Merkkejä ja oireita, jotka olivat joko yliherkkyysreaktion kaltaisia tai jotka saattoivat liittyä vähintään kahdella potilaalla esiintyneeseen yliherkkyysreaktioon, olivat mm. vatsakipu, kiihtyneisyys, bronkospasmi, vilunväreet, ripuli, silmäluomien turvotus, ekseema, kasvojen turvotus, hypertensio, ärtyneisyys, kurkunpään turvotus, huulten turvotus, pahoinvointi, turvotus, kalpeus, kutina, kuume / ruumiinlämmön nousu, ihottuma, takykardia, nokkosihottuma ja oksentelu. Useimmat reaktioista esiintyivät infuusion aikana tai 4 tunnin kuluessa infuusion lopettamisesta.

Tilapäinen hyperlipidemia

Tunnetun vaikutustavan mukaisesti kiertävän kolesterolin ja triglyseridien pitoisuuden oireetonta suurenemista on havaittu hoidon aloittamisen jälkeen. Pitoisuuksien suureneminen ilmenee yleensä ensimmäisen 2–4 viikon aikana, ja pitoisuudet korjaantuvat seuraavan 8 viikon aikana hoitoa jatkettaessa. Ks. kohta 5.1.

Immunogeenisuus

Immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.4). Potilaille on kehittynyt lääkevasta-aineita (ADA) sebelipaasialfaa vastaan. Lapsiin ja aikuisiin verrattuna vauvoilla on todettu enemmän lääkevasta-aineita (10 potilaalla 19:stä).

Kliiniseen tutkimukseen otetuista 125 potilaasta, joilla oli lysosomaalisen happamen lipaasin puutos, 19 potilaalla (15,0 %) todettiin lääkevasta-aineita (ADA) jonakin ajankohtana sebelipaasialfahoidon aloittamisen jälkeen (9 lapsi- ja aikuispotilaalla ja 10 vauvalla). Lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavilla lapsilla ja aikuisilla lääkevasta-ainepositiivisuus oli ohimenevää ja raportoidut

lääkevasta-ainetitterit yleensä pieniä. Pitkäkestoista lääkevasta-ainepositiivisuutta todettiin kaikilla 10 vauvalla ja pitkäkestoisia suuria lääkevasta-ainetittereitä 3 vauvalla 10:stä. Näistä 19 potilaasta 11:llä (58 %) todettiin myös neutraloivien vasta-aineiden (NAb) aktiivisuutta jonakin ajankohtana lähtötilanteen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa tutkitut sebelipaasialfan annokset olivat enintään 7,5 mg/kg kerran viikossa, eikä suurempien annosten jälkeen todettu mitään erityisiä oireita. Ks. kohdista 4.4 ja 4.8 tietoa haittavaikutusten hoidosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit; ATC-koodi: A16AB14

Lysosomaalisen happamen lipaasin puutos

Lysosomaalisen happamen lipaasin puutos on harvinainen sairaus, johon liittyy merkittävä sairastuvuus ja kuolleisuus ja johon sairastuneet henkilöt voivat olla vauvoista aikuisikäisiin. Lysosomaalisen happamen lipaasin puutos on vauvoilla hätätilanne, jossa sairaus etenee nopeasti viikkojen aikana ja joka tyypillisesti johtaa kuolemaan ensimmäisen 6 elinkuukauden aikana. Lysosomaalisen happamen lipaasin puutos on autosomaalinen resessiivinen lysosomaalinen kertymäsairaus, jolle on ominaista geenivirhe, joka johtaa lysosomaalisen happamen lipaasientsyymin aktiivisuuden merkittävään vähenemiseen tai puuttumiseen.

Vajavainen lysosomaalisen happamen lipaasientsyymin aktiivisuus aiheuttaa kolesteryyliesterien ja triglyseridien lysosomaalisen kertymisen useissa eri solujoukoissa, elimissä ja elinjärjestelmissä, esimerkiksi hepatosyyteissä ja makrofageissa. Maksassa tämä kertyminen johtaa hepatomegaliaan, maksan rasvapitoisuuden suurenemiseen, transaminaasipitoisuuden suurenemiseen, joka viestii kroonisesta maksavauriosta, sekä sairauden etenemiseen fibroosiksi, kirroosiksi ja loppuvaiheen maksasairauden komplikaatioihin. Pernassa lysosomaalisen happamen lipaasin puutos aiheuttaa splenomegaliaa, anemiaa ja trombosytopeniaa. Lipidien kertyminen suolen seinämään johtaa imeytymishäiriöön ja kasvuvajeeseen. Dyslipidemia (suurentuneet LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet ja pienentynyt HDL-kolesterolipitoisuus) on yleinen, ja siihen liittyy maksan rasvapitoisuuden ja transaminaasipitoisuuden suureneminen. Maksasairauden lisäksi lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavalla potilaalla on suurentunut sydän- ja verisuonisairauden ja nopeutuneen ateroskleroosin riski.

Vaikutusmekanismi

Sebelipaasialfa on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen lysosomaalinen hapan lipaasi (rhLAL).

Sebelipaasialfa sitoutuu solun pintareseptoreihin proteiinin pinnalla ilmentyvien glykaanien välityksellä ja tämän jälkeen internalisoituu lysosomeihin. Sebelipaasialfa katalysoi kolesteryyliesterien ja triglyseridien lysosomaalista hydrolyysiä vapaaksi kolesteroliksi, glyseroliksi ja vapaaksi rasvahapoiksi. Lysosomaalisen happamen lipaasientsyymin aktiivisuuden korvaaminen johtaa

maksan rasvapitoisuuden ja transaminaasipitoisuuksien pienenemiseen ja mahdollistaa kolesteryyliesterien ja triglyseridien aineenvaihdunnan lysosomissa. Tämä pienentää LDL-kolesterolin ja non-HDL-kolesterolin sekä triglyseridien pitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolin pitoisuutta. Kasvu paranee, kun substraatin määrä suolessa vähenee.

Kliiniset tutkimukset

Vauvat, joilla on lysosomaalisen happamen lipaasin puutos

LAL-CL03-tutkimus

LAL-CL03 oli avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, jossa sebelipaasialfaa tutkittiin 9:llä alle 24 kuukauden ikäisellä potilaalla, joilla oli vahvistetusti diagnosoitu lysosomaalisen happamen lipaasin puutos ja kasvuvaje, jotka olivat alkaneet ennen 6 kuukauden ikää. Potilailla oli myös nopeasti etenevä maksasairaus ja vaikea hepatosplenomegalia. Potilaiden iän mediaani lääkityksen alkaessa oli 3 kuukautta (vaihteluväli: 1–6 kuukautta). Sebelipaasialfa-altistuksen keston mediaani oli 55,6 kuukautta potilasta kohden (vaihteluväli: 1 päivä – 60 kuukautta). Potilaat saivat sebelipaasialfaa 0,35 mg/kg kerran viikossa ensimmäisen 2 viikon ajan ja sitten 1 mg/kg kerran viikossa. Kliinisen vasteen perusteella annosta suurennettiin 3 mg:aan/kg (kerran viikossa) jopa 1 kuukauden jälkeen ja enintään 20 kuukauden jälkeen aloitusannoksesta, joka oli 1 mg/kg kerran viikossa 6 potilaan kohdalla. Näistä kuudesta potilaasta kahden annosta suurennettiin tämän jälkeen tutkimussuunnitelman sallimalla tavalla 5 mg:aan/kg kerran viikossa annettuna.

Tehoa arvioitiin vertaamalla LAL-CL03-tutkimuksessa yli 12 kuukautta eläneiden sebelipaasialfahoitoa saaneiden potilaiden eloonjääntiä sellaisten aiemman kohortin hoitamattomien vauvojen eloonjääntiin, joilla oli lysosomaalisen happamen lipaasin puutos ja samankaltaisia kliinisiä piirteitä. LAL-CL03-tutkimuksessa 6 sebelipaasialfahoitoa saanutta potilasta 9:stä säilyi elossa yli 12 kuukautta (67 %, 12 kuukauden eloonjääminen, 95 %:n LV: 30–93 %). Kun hoitoa jatkettiin 48 kuukauden ikään asti, vielä yksi potilas kuoli 15 kuukauden ikäisenä. Aiemmassa kohortissa 0 potilasta 21:stä selvisi elossa yli 8 kuukauden ikäiseksi (0 %, 12 kuukauden eloonjääminen, 95 %:n LV: 0–16 %).

Sebelipaasialfa paransi alaniiniaminotransferaasiarvoja (ALAT) / aspartaattiaminotransferaasiarvoja (ASAT) (mikä viittaa maksavaurion lievenemiseen) ja lisäsi painonnousua. Parannukset havaittiin muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ne säilyivät tutkimuksen loppuun asti. Lähtötilanteesta viikkoon 240 (kuukauteen 60) mennessä ALAT-arvon keskimääräinen väheneminen oli -43,5 U/l ja ASAT-arvon -45,25 U/l. Lähtötilanteesta viikkoon 240 mennessä keskimääräinen iän mukainen painoprosentti parani 12,74 %:sta 43,17 %:iin ja keskimääräinen seerumin albumiinipitoisuus arvosta 26,9 g/l arvoon 31,98 g/l. Annoksen suurentaminen 3 mg:aan/kg kerran viikossa annettuna paransi edelleen painonnousua, lymfadenopatiaa ja seerumin albumiinia.

LAL-CL08-tutkimus

LAL-CL08-tutkimus oli avoin monikeskustutkimus, jossa sebelipaasialfaa annettiin 10:lle enintään 8 kuukauden ikäiselle vauvalle, joilla oli vahvistetusti diagnosoitu nopeasti etenevä, kiireellistä interventiota vaativa lysosomaalisen happamen lipaasin puutos ja joiden oireita olivat mm. huomattava vatsan pingotus ja hepatomegalia, kasvuhäiriö (huono menestyminen, FTT), hyytymishäiriö, vaikea anemia ja/tai nopeasti etenevää lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastava sisarus.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden iän mediaani ensimmäisen sebelipaasialfainfuusion antopäivänä oli 3 kuukautta (vaihteluväli: 0,5–4 kuukautta). Potilaista 8 (80 %) oli tutkimuksessa mukana loppuun asti. Altistuksen keston mediaani oli 34 kuukautta (vaihteluväli: 1–37 kuukautta). Kahden potilaan (20 %) osallistumisen katsottiin keskeytyneen ennen aikaisesti kuoleman takia. Kaikki 10 potilasta saivat aloitusannoksen 1 mg/kg kerran viikossa. Ne 9 potilasta, jotka olivat elossa vielä viikon 4 jälkeen, siirrettiin saamaan suurempaa, kerran viikossa annettavaa 3 mg/kg:n annosta, ja näistä potilaista 7 siirrettiin saamaan vielä tätäkin suurempaa, 5 mg/kg:n annosta kerran viikossa tutkimussuunnitelman sallimalla tavalla. Yhden potilaan annos suurennettiin vielä tasolle 7,5 mg/kg

kerran viikossa. Kahden potilaan annosta pienennettiin myöhemmin onnistuneen elinsiirron jälkeen. Toinen potilaista sai luuydinsiirron ja toinen hematopoieettisten kantasolujen siirron. Niiden potilaiden prosenttiosuudet (95 %:n luottamusvälit [lv]), jotka elivät 12, 18, 24 ja 36 kuukauden ikään, olivat vastaavasti 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) ja 75 % (34,9 %; 96,8 %). Kaksi potilaista oli tutkimuksen päättyessä < 36 kuukauden ikäisiä, ja heidät suljettiin pois 36 kuukauden elossaoloanalyysistä. Tutkimuksen kokonaispopulaatiossa todettiin ASAT-arvon, gammaglutamyyli transferaasiarvon (GGT) ja kokonaisbilirubiiniarvon pienenemistä ja seerumin albumiiniarvon suurenemista, ja lähtötilanteesta viimeiseen arviointiin mennessä tapahtuneiden muutosten mediaanit olivat vastaavasti -34,5 U/l, -66,67 IU/l, -63,64 mikromol/l ja 33,33 g/l.

Pituus ja paino nousivat vähitellen. Painon ja pituuden suhteen (WFH) Z-pisteissä lähtötilanteen jälkeen tapahtuneiden muutosten mediaani pieneni viikolle 4 asti. Johdonmukaista paranemista oli nähtävissä viikosta 24 lähtien. Viikolla 144 painon ja pituuden suhteen Z-pisteiden muutosten mediaani (vaihteluväli) oli 3,07 (-1,0; 5,3) lähtötilanteeseen nähden.

Lapset ja aikuiset, joilla on lysosomaalisen happaman lipaasin puutos

LAL-CL02-tutkimus

LAL-CL02-tutkimus oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa oli mukana 66 lysosomaalisen happaman lipaasin puutosta sairastavaa lasta ja aikuista. Potilaat satunnaistettiin saamaan sebelipaasialfaa 1 mg/kg (n = 36) tai lumevalmistetta (n = 30) kerran joka toinen viikko 20 viikon ajan kaksoissokkojaksossa. Satunnaistamisvaiheessa potilaiden keskimääräinen ikäjakauma oli 16,5 vuotta, vaihteluväli 4–58 vuotta (36 % oli < 12-vuotiaita ja 71 % oli < 18-vuotiaita).

Päästökseen mukaan tutkimukseen potilaiden ALAT-arvojen piti olla $\geq 1,5$ x normaalin ylärajan (ULN). Suurimmalla osalla potilaista (58 %) LDL-kolesteroli oli > 190 mg/dl tutkimukseen otettaessa, ja 24 %:lla potilaista, joiden LDL-kolesteroli oli > 190 mg/dl, oli lipidilääkitys. Tutkimukseen otettaessa 32 potilaalle tehtiin maksabiopsia; 100 %:lla oli fibroosi ja 31 %:lla kirroosi. Potilaat, joilla oli biopsianäyttöä kirroosista, olivat iältään 4–21-vuotiaita.

Seuraavat päätetapahtumat arvioitiin: ALAT-arvon normalisoituminen, LDL-kolesteroliarvon pieneneminen, non-HDL-kolesteroliarvon pieneneminen, ASAT-arvon normalisoituminen, triglyseridiarvon pieneneminen, HDL-kolesteroliarvon suureneminen, maksan rasvapitoisuuden pieneneminen magneettikuvauksen monikaiku-kenttäkaskenssillä (MEGE-MRI) tutkittuna ja maksan rasvoittumisen paraneminen morfometrialla mitattuna.

Sebelipaasialfahoitoa saaneessa ryhmässä havaittiin tilastollisesti merkitsevää paranemista useassa päätetapahtumassa verrattuna lumeryhmään tutkimuksen 20 viikkoa kestäneen kaksoissokkovaiheen loputtua, kuten on esitetty taulukossa 3. Keskimääräisen ALAT-arvon absoluuttinen pieneneminen oli -57,9 U/l (-53 %) sebelipaasialfahoitoa saaneessa ryhmässä ja -6,7 U/l (-6 %) lumeryhmässä.

Taulukko 3: Ensisijaiset ja toissijaiset tehon päätetapahtumat LAL-CL02-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	Sebelipaasi- alfa (n = 36)	Lume- valmiste (n = 30)	P-arvo ^d
Ensisijainen päätetapahtuma			
ALAT-arvon normalisoituminen ^a	31 %	7 %	0,0271
Toissijaiset päätetapahtumat			
LDL-kolesteroli, keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	-28 %	-6 %	< 0,0001
Non-HDL-kolesteroli, keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	-28 %	-7 %	< 0,0001
ASAT-arvon normalisoituminen ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglyseridit, keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	-25 %	-11 %	0,0375

Taulukko 3: Ensisijaiset ja toissijaiset tehon päätetapahtumat LAL-CL02-tutkimuksessa

Päätetapahtuma	Sebelipaasi- alfa (n = 36)	Lume- valmiste (n = 30)	P-arvo ^d
HDL-kolesteroli, keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Maksan rasvapitoisuus ^c , keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Niiden potilaiden määritelmänä, joiden pitoisuus normalisoitui, oli 34 tai 43 U/l iän ja sukupuolen mukaan.

^b Niiden potilaiden määritelmänä, joiden pitoisuus normalisoitui, oli 34–59 U/l iän ja sukupuolen mukaan. Tutkittiin niiltä potilailta, joilla oli epänormaalit lähtötilanteen arvot (sebelipaasialfa: n = 36; lumevalmiste: n = 29).

^c Tutkittiin potilailta MEGE-MRI-tutkimuksella (sebelipaasialfa: n = 32; lumevalmiste: n = 25).

^d P-arvot normalisoitumisen päätetapahtumille Fisherin tarkasta testistä ja kaikille muille päätetapahtumille Wilcoxonin järjestyslukujen summatestistä.

Potilaiden osajoukolle (n = 26) oli saatavissa maksan paribiopsiat lähtötilanteessa ja viikolla 20. Niistä potilaista, joilta oli otettu maksan paribiopsiat, 63 %:lla (10/16) sebelipaasialfahoittoa saaneista potilaista maksan rasvoittuminen morfometrialla mitattuna parani (vähintään ≥ 5 %:n pieneneminen) verrattuna 40 %:iin (4/10) lumevalmistetta saaneista. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Avoim vaihe

LAL-CL02-tutkimukseen osallistuneet potilaat saivat jatkaa hoitoa tutkimuksen avoimissa vaiheissa. 66 potilasta jatkoi tutkimuksen ensimmäiseen avoimeen vaiheeseen (enintään 130 viikkoa), jossa sebelipaasialfaa annettiin 1 mg/kg kerran joka toinen viikko. Sebelipaasialfaa kaksoissokkovaiheessa saaneiden potilaiden ensimmäisen 20 hoitoviikon aikana pienentyneet ALAT-arvot säilyivät ja lipidiparametreissa, LDL- ja HDL-kolesteroliarvot mukaan lukien, havaittiin edelleen paranemista. Avoimessa vaiheessa 66 potilaasta kahdentoista (12) potilaan annosta suurennettiin 3 mg:aan/kg kerran joka toinen viikko annettuna kliinisen vasteen mukaan.

Lumevalmistetta saaneilla potilailla oli jatkuvasti suurentuneet seerumin transaminaasiarvot ja epänormaali seerumin lipidipitoisuus kaksoissokkovaiheen aikana. Kuten sebelipaasialfaa kaksoissokkovaiheessa saaneilla potilailla, sebelipaasialfahoidon aloittaminen avoimessa vaiheessa paransi nopeasti ALAT-arvoja ja lipidiparametreja, LDL- ja HDL-kolesteroliarvot mukaan lukien.

ALAT-arvojen ja lipidiparametrien (LDL- ja HDL-kolesteroliarvojen) parannukset säilyivät läpi avoimen, pidennetyn hoitjakson eli enimmillään 256 viikon (5 vuoden) ajan. Hoidon kokonaiskesto oli keskimäärin 42,5 kuukautta.

LAL-CL01-/LAL-CL04-tutkimus

Erillisessä avoimessa tutkimuksessa (LAL-CL01/LAL-CL04-tutkimus) parantuneet seerumin transaminaasiarvot ja lipidiarvot säilyivät lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavilla aikuispotilailla läpi 260 viikon hoitjakson. Kahdeksan potilasta yhdeksästä siirtyi LAL-CL01-tutkimuksesta 4 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen (0,35 mg/kg kerran viikossa, 1 mg/kg kerran viikossa tai 3 mg/kg kerran viikossa) LAL-CL04-tutkimukseen (1 mg/kg kerran joka toinen viikko tai 3 mg/kg kerran joka toinen viikko). Näistä potilaista viisi sai 1 mg/kg:n annoksen kerran joka toinen viikko ja kolme sai 3 mg/kg:n annoksen kerran joka toinen viikko. Seerumin transaminaasiarvojen ja LDL-kolesteroliarvon suurenemista ja HDL-kolesteroliarvon pienenemistä todettiin sen jakson aikana, jolloin potilaiden sebelipaasialfahoito oli keskeytetty.

LAL-CL06-tutkimus

LAL-CL06 oli avoin monikeskustutkimus, jossa oli mukana 31 lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavaa lasta ja aikuista. Tutkimusasetelman mukaan tutkimukseen pyrittiin ottamaan potilaita, jotka eivät välttämättä soveltuneet osallistumaan aiempiin kliinisiin tutkimuksiin iän,

sairauden etenemisen, aiemman hoidon (hematopoieettisten kantasolujen siirto tai maksansiirto) tai sairauden harvinaisemman ilmenemismuodon takia, tai siksi, että heidän sairautensa piirteet estivät lumekontrolloituun tutkimukseen osallistumisen. Vähintään neljän tutkimukseen osallistuvan potilaan piti olla 2–4-vuotiaita. Tutkimus koostui enintään 45 päivää kestävästä seulontavaiheesta, enintään 96 viikkoa kestävästä hoitovaiheesta ja enintään 48 viikkoa kestävästä pidennetystä hoitovaiheesta (hoidon kokonaiskesto oli siis enintään 144 viikkoa). Sebelipaasialfa-altistuksen keston mediaani oli 33 kuukautta (vaihteluväli: 14–33,5 kuukautta).

Kaksikymmentäkahdeksan potilasta 31:stä suoritti 96 viikkoa kestäneen hoitovaiheen loppuun (yksi potilas keskeytti hoidon viikolla 61 suostumuksen peruuttamisen takia, yksi potilas viikolla 64 raskauden takia ja yksi potilas viikolla 76 kaupallisesti saatavilla olevaan hoitoon siirtymisen takia). Kaksikymmentäviisi potilasta niistä 28 potilaasta, jotka suorittivat loppuun 96 viikkoa kestäneen hoitovaiheen, jatkoi sebelipaasialfahoitoa pidennetyssä hoitovaiheessa. Kaikki 31 potilasta saivat sebelipaasialfaa aloitusannoksella 1 mg/kg kerran joka toinen viikko. Annosta suurennettiin tutkimussuunnitelman sallimalla tavalla 13 potilaalla 31:stä. Näistä 13 potilaasta 11 potilaan annosta suurennettiin aluksi tasolta 1 mg/kg kerran joka toinen viikko tasolle 3 mg/kg kerran joka toinen viikko, ja näistä potilaista neljän annosta suurennettiin vielä tasolle 3 mg/kg kerran viikossa.

Seerumin transaminaasiarvot (ALAT/ASAT) olivat lähtötilanteessa koholla noin 75 %:lla potilaista, ja noin puolella potilaista arvot olivat tasolla $> 1,5 \times \text{ULN}$. ALAT- ja ASAT-arvojen pienenemistä oli nähtävissä viikkoon 4 mennessä, ja pienenemä säilyi pitkäkestoisen sebelipaasialfahoidon ajan. Keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta viikolle 144 olivat ALAT-arvojen osalta -40,3 U/l (-32,0 %) ja ASAT-arvojen osalta -42,2 U/l (34,2 %).

Kokonaiskolesteroli-, non-HDL-kolesteroli- ja LDL-kolesteroliarvon ohimenevää suurenemista todettiin pian hoidon aloittamisen jälkeen (viikolla 4), mutta arvot pienenivät lähtöarvoja pienemmiksi viikolla 8 tehtyyn seuraavaan arviointiin mennessä. Tämä havainto vastaa affisioituneisiin kudoksiin kertyneiden lipidisubstraattien mobilisoitumista, ja samanlaisia havaintoja on tehty aiemmissa sebelipaasialfalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Pitkäkestoisen sebelipaasialfahoidon jatkaminen sai aikaan parannuksia seerumin lipidiprofilissa: keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta viikolle 144 olivat LDL-kolesterolin kohdalla -54,2 mg/dl, triglyseridiarvojen kohdalla -47,5 mg/dl ja non-HDL-kolesterolin kohdalla -63,7 mg/dl. Prosentuaaliset muutokset olivat vastaavasti keskimäärin -31,2 %, -19,1 % ja -30,3 %. HDL-kolesteroliarvon kohoamista havaittiin: keskimääräinen suurenema lähtötilanteesta viikolle 144 oli 10,2 mg/dl ja prosentuaalisesti keskimäärin 39,7 %.

Maksabiopsian tulokset lapsilla ja aikuisilla

Maksabiopsia on maksasairauden aktiivisuuden ja fibroosin histologiseen arviointiin hyväksytty standarditutkimus huolimatta sen rajoitteista, joita ovat esimerkiksi näytteenoton vaihtelevuus, invasiivisen tekniikan mahdolliset komplikaatiot ja pisteytyksen subjektiivisuus.

LAL-CL02- ja LAL-CL06-tutkimuksiin osallistuneiden 59 potilaan maksabiopsiat arvioi keskitetysti riippumaton patologi, joka oli sokkoutettu arvioinnin ajankohdan ja potilaan saaman hoidon suhteen. Kaikista biopsioista arvioitiin semikvantitatiivisesti histologiset piirteet, kuten Ishakin fibroosipisteet, portaalin tulehdus, lobulaarinen tulehdus, makrovesikulaarinen steatoosi ja mikrovesikulaarinen steatoosi. Tietokoneavusteisen morfometrian avulla määritettiin steatoosin prosenttiosuus sekä fibrogeenisten solujen, kollageenin ja makrofagien määrä.

Maksabiopsioista voitiin määrittää Ishakin fibroosipisteet lähtötilanteessa 59 potilaalta ja kuukauden 12 kohdalla (12 kuukautta kestäneen sebelipaasialfa-altistuksen jälkeen) 38 potilaalta. Kolmenkymmenenkuuden potilaan Ishak-pisteet määritettiin sekä lähtötilanteessa että kuukauden 12 kohdalla.

Lähtötilanteessa 59 potilaasta 3 potilaan (5 %) Ishak-pistearvo oli 0 (ei fibroosia) ja 15 potilaan (25 %) Ishak-pistearvo oli 6, mikä viittaa vakiintuneeseen tai pitkälle edenneeseen kirroosiin. Ishak-pisteet paranivat kuukauteen 12 mennessä, jolloin 38 potilaasta 9 potilaan (24 %) Ishak-pistearvo oli 0 ja 7 potilaan (18 %) Ishak-pistearvo oli 6. Kaiken kaikkiaan 36 potilaasta 31 potilaan (86,1 %) Ishak-

pistearvo oli joko parantunut tai ei ollut huonontunut kuukauden 12 kohdalla. Kymmenen potilaan (28 %) Ishak-pistearvo pieneni ≥ 2 pisteellä lähtötilanteen ja kuukauden 12 välisenä aikana, mukaan lukien muutokset asteesta 2 asteeseen 0, asteesta 3 asteeseen 1 ja 0, asteesta 5 asteeseen 0 (> 3 pisteen pienenemä) sekä asteesta 6 asteeseen 4 ja 3. Yleisesti ottaen näillä 10 potilaalla, joiden Ishak-astetta kuvaavat pisteet pienenivät ≥ 2 pisteellä, todettiin huomattavaa paranemista myös muissa tutkimukseen liittyvissä arvioinneissa, esim. ALAT-arvon, LDL-kolesteroliarvon, HDL-kolesteroliarvon ja non-HDL-kolesteroliarvon pienenemistä samalla ajanjaksolla.

Soveltuvuuskriteerien perusteella LAL-CL06-tutkimukseen osallistuneilla potilailla odotettiin yleensä esiintyvän enemmän kirroosia ja vaikeahoitoista sairautta kuin LAL-CL02-tutkimukseen osallistuneilla potilailla, sillä heidän maksasairautensa oli lähtötilanteessa edennyt pidemmälle. LAL-CL02- ja LAL-CL06-tutkimuksissa maksabiopsioiden löydökset vastasivat toisiaan. Lähtötilanteessa suurimmalla osalla molempien tutkimusten potilaista oli mikrovesikulaarinen steatoosi (57/59, 97 %) ja 45 potilaalla 59:stä (76 %) pistearvo oli 4 (asteikolla 0–4, jolla 4 määritellään vaikea-asteiseksi ja vastaa > 66 -prosentista maksasolujen affisiota/korvautumista), kuten perussairauden kohdalla oli odotettavissa. Kuukauden 12 kohdalla vaikeaa mikrovesikulaarista steatoosia sairastavien potilaiden prosenttiosuus pieneni, ja 17 potilaalla 38:sta (45 %) oli > 66 -prosenttinen maksasolujen affisio/korvautuminen (pistearvo 4).

Pediatriset potilaat

Kahdeksankymmentäkahdeksan potilasta 125:stä (70 %), jotka saivat sebelipaasialfaa kliinisissä tutkimuksissa, olivat iältään pediatria tai nuoria (ikä 1 kuukaudesta 18 vuoteen) ensimmäisen annoksen antohetkellä. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

Lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen tautirekisteri

Lääketieteen tai terveydenhuollon ammattilaisia kehoitetaan rekisteröimään kaikki potilaat, joilla on diagnosoitu lysosomaalisen happamen lipaasin puutos, kyseiseen tautirekisteriin.

5.2 Farmakokinetiikka

Sebelipaasialfan farmakokinetiikka aikuisilla ja lapsilla määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä. Analyysissä oli mukana 102 lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavaa potilasta, jotka saivat sebelipaasialfaa laskimonsisäisinä infuusioina neljässä kliinisessä tutkimuksessa LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 ja LAL-CL06 (taulukko 4).

Kliinisistä tutkimuksista peräisin olevat sebelipaasialfan ennustetut farmakokineettiset parametrit ja altistusparametrit on esitetty taulukossa 4 ikäryhmittäin.

Taulukko 4: Keskimääräiset (keskihajonta) ennustetut farmakokineettiset parametrit ja altistusparametrit sebelipaasialfan (1 mg/kg) toistuvan annon jälkeen lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavilla potilailla ikäryhmittäin

Parametri	Ikä < 4 vuotta (N = 5)	Ikä 4 – < 12 vuotta (N = 32)	Ikä 12 – < 18 vuotta (N = 34)	Ikä ≥ 18 vuotta (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)

Huom.: Arviot perustuvat tutkimuksista LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 ja LAL-CL06 saatuihin tietoihin. AUC_{ss} = pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa; CL = puhdistuma; C_{max,ss} = suurin todettu seerumin pitoisuus vakaassa tilassa; PK = farmakokinetiikka/farmakokineettinen; Q = perifeerinen puhdistuma; t_{1/2β} = terminaalinen eliminaation puoliintumisaika; V_c = sentraalinen jakautumistilavuus; V_{ss} = jakautumistilavuus vakaassa tilassa

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sebelipaasialfan farmakokinetiikan lineaarisuudesta ei voida tehdä johtopäätöksiä, koska suuremmista altistustasoista on vain vähän tietoa. Lääkkeen kertymistä ei ole havaittu annostuksella 1 mg/kg tai 3 mg/kg kerran joka toinen viikko, vaikka havainnot lääkkeen kertymisestä annostuksella 3 mg/kg joka toinen viikko perustuvatkin pieneen potilasmäärään. Suhteellisen nopean puhdistuman takia kertymistä ei ole odotettavissa, kun lääkettä annetaan kerran viikossa.

Erityisryhmät

Sebelipaasialfan populaatiofarmakokineettisen mallin kovariaattianalyysissä iällä, sukupuolella tai entsymaattisella kypsymisellä ei havaittu olevan merkittävää vaikutusta sebelipaasialfan puhdistumaan (CL) tai sentraaliseen jakautumistilavuuteen (V_c). Paino ja kehon pinta-ala ovat puhdistuman suhteen merkittäviä kovariaatteja. Sebelipaasialfaa ei ole tutkittu 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla.

Sebelipaasialfan farmakokinetiikasta muilla kuin valkoihoisilla on vain vähän tietoa.

Sebelipaasialfa on proteiini, ja sen odotetaan hajoavan aineenvaihdunnassa peptidihydrolyysin kautta. Siksi maksan vajaatoiminnalla ei odoteta olevan vaikutusta sebelipaasialfan farmakokinetiikkaan. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoa.

Sebelipaasialfan eliminoitumista munuaisten kautta pidetään vähäisenä puhdistumatienä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoa.

Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien käytössä, immunogeenisuuden kehittymisen mahdollisuus on olemassa (ks. kohta 4.8).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta rotilla ja apinoilla sekä hedelmällisyyttä, alkion/sikiön kehitystä ja peri- ja postnataalikehitystä rotilla ja kaniineilla koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Nuorilla

jaavanmakakeilla tehdyissä kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu toksisuutta annosten ollessa enintään 3 kertaa suurempia kuin vauvoille suositeltu annos ja 10 kertaa suurempia kuin aikuisille/lapsille suositeltu annos. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion/sikiön kehitystä koskevissa tutkimuksissa ei todettu haitallisia löydöksiä, kun annokset olivat enintään vähintään 10 kertaa aikuisille/lapsille suositeltua annosta suuremmat, eikä myöskään rotilla tehdyissä hedelmällisyyttä ja peri- ja postnataalikehitystä koskevissa tutkimuksissa, kun annokset olivat enintään 10 kertaa aikuisille/lapsille suositeltua annosta suuremmat.

Sebelipaasialfalla ei ole tehty mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Ihmisen seerumin albumiini
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot: 2 vuotta.

Laimennuksen jälkeen: Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa tai enintään 12 tuntia alle 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa tai enintään 12 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkasta lasia oleva injektiopullo (tyyppi I), jossa on silikonoitu butyylikumitulppa sekä alumiinisineti ja irti napsautettava muovikorkki ja joka sisältää 10 ml konsentraattia.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kukin KANUMA-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. KANUMA on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella aseptista tekniikkaa käyttäen.

Laimennettu liuos annetaan potilaalle vähän proteiineja sitovalla infuusiosarjalla, jossa on letkunsisäinen vähän proteiineja sitova 0,2 µm:n suodatin (pinta-ala yli 4,5 cm² suodattimen tukkeutumisen välttämiseksi).

Sebelipaasialfainfuusion valmistelu

KANUMA on valmistettava ja käytettävä seuraavien ohjeiden mukaan. Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

- a. Infuusiota varten laimennettavien injektiopullojen määrä määritetään potilaan painon ja lääkärin määräämän annoksen perusteella.
- b. KANUMA-injektiopullojen on hyvä olla lämpötilaltaan 15–25 °C ennen niiden laimentamista, jotta minimoidaan sebelipaasialfaproteiinihiukkasten muodostuminen liuokseen. Injektiopulloja ei saa jättää jääkaapin ulkopuolelle yli 24 tunniksi ennen laimentamista infuusiota varten. Injektiopulloja ei saa pakastaa, lämmittää eikä laittaa mikroaaltouuniin. Herkkiä valolle.
- c. Injektiopulloja ei saa ravistaa. Ennen laimentamista injektiopullossa oleva konsentraatti on tarkastettava silmämääräisesti; konsentraatin tulee olla kirkasta tai hieman himmeää, väritöntä tai hieman värillistä (kellertävää). Koska kyseessä on proteiinia sisältävä lääkevalmiste, injektiopullossa olevassa konsentraatissa voi näkyä hieman saostumista (esim. ohuita läpikuultavia kuituja), mikä ei estä käyttöä.
- d. Älä käytä, jos konsentraatti on sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita.
- e. Enintään 10 ml konsentraattia vedetään hitaasti kustakin injektiopullostasta ja laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella. Ks. taulukosta 5 suositellut infuusion kokonaistilavuudet painon mukaan. Liuos sekoitetaan varovasti, eikä sitä saa ravistaa.

Taulukko 5: Suositellut infuusion tilavuudet*

Paino (kg)	Annos 1 mg/kg	Annos 3 mg/kg	Annos 5 mg/kg**
	Infuusion kokonaistilavuus (ml)	Infuusion kokonaistilavuus (ml)	Infuusion kokonaistilavuus (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

* Infuusion tilavuus perustuu lääkärin määräämään annokseen, ja se valmistetaan niin, että sebelipaasialfan lopullinen pitoisuus on 0,1–1,5 mg/ml.

** Lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastaville potilaille, joiden sairaus ilmenee ensimmäisten 6 elinkuukauden aikana ja joilla ei saavuteta optimaalista kliinistä vastetta 3 mg/kg:n annoksella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1033/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. elokuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. huhtikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. <BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA > ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Kanuma-valmisteen myynnin aloittamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusmateriaalin tavoitteena on rohkaista terveydenhuollon ammattilaisia rekisteröimään potilaat lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavien potilaiden kliinisten hoitotulosten prospektiiviseen tautirekisteriin. Lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen tautirekisterin avulla voidaan seurata Kanuma-valmisteen tehoa ja turvallisuutta, erityisesti yliherkkyyssreaktioiden, anafylaksia mukaan lukien, ja lääkevasteeseen vaikuttavien lääkevasta-aineiden kehittymisen kannalta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Kanuma-valmiste on markkinoilla, koulutusmateriaali on saatavilla kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan käyttävän Kanuma-valmistetta. Lääkärin koulutusmateriaalissa on oltava:

- valmisteyhteenveto
- terveydenhuollon ammattilaisten opas.

Terveydenhuollon ammattilaisten oppaassa on oltava seuraavat keskeiset seikat:

- varoitukset ja varotoimet yliherkkyyssriskistä, anafylaksia ja lääkevasta-aineiden kehittyminen mukaan lukien, erityisesti on mainittava niiden oireet, alkamisaika ja vakavuus
- tiedot siitä, miten vakavan yliherkkyyssreaktion, anafylaksia mukaan lukien, saaneita potilaita hoidetaan
- tiedot siitä, miten Kanuma-hoidon aloittamisen jälkeen kehittyviä mahdollisia lääkevasta-aineita seurataan, erityisesti Kanuma-valmistetta saaneilla potilailla, joilla ilmenee kliinisesti merkittäviä yliherkkyyssreaktioita tai mahdollisesti kliinisen vasteen häviämistä
- tiedot terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että myyntiluvan haltijalla on velvollisuus toimittaa testit lääkevasta-ainepositiivisten potilaiden seurantaan, testin pyyntökeinot mukaan lukien.
- tiedot meneillään olevasta lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen tautirekisteristä, mukaan lukien tiedot siitä, kuinka tärkeää on rekisteröidä potilaat kyseiseen rekisteriin, myös ne potilaat, jotka eivät saa Kanuma-hoitoa, ja tiedot osallistumiskeinoista.

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Lysosomaalisen happamen lipaasin puutoksen tautirekisteri: Ei-interventionaalinen, monikeskuksinen, prospektiivinen lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavien potilaiden kliinisten hoitotulosten tautirekisteri, jonka avulla voidaan paremmin ymmärtää itse sairautta, sen etenemistä ja siihen liittyviä komplikaatioita ja arvioida Kanuma-valmisteen pitkäaikaista tehoa (maksan toiminnan normalisoituminen) ja turvallisuutta (erityisesti yliherkkyysoireet, anafylaksia mukaan lukien, ja lääkevasteeseen vaikuttavien lääkevaste-aineiden kehittyminen) sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.	Väliraportit odotettavissa joka toinen vuosi Lopullinen tutkimusraportti odotettavissa tammikuussa 2027

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KANUMA 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
sebelipasum alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 2 mg sebelipaasialfaa. Yksi injektiopullo sisältää 20 mg sebelipaasialfaa 10 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Ihmisen seerumin albumiini
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Yksi 10 ml:n injektiopullo
20 mg/10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen.
Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1033/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

10 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

KANUMA 2 mg/ml steriili konsentraatti
sebelipasum alfa
Laskimoon laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg/10 ml

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

KANUMA 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten sebelipaasialfa (sebelipasum alfa)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi tai lapsesi saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä KANUMA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat KANUMA-valmistetta
3. Miten KANUMA annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. KANUMA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä KANUMA on ja mihin sitä käytetään

KANUMA-valmisteen vaikuttavana aineena on sebelipaasialfa, joka on luonnollisesti esiintyvän entsyymin, lysosomaalisen happamen lipaasin, kaltainen. Entsyymillä avulla elimistö hajottaa rasvoja. Sebelipaasialfaa käytetään kaiken ikäisten lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastavien potilaiden hoitoon.

Lysosomaalisen happamen lipaasin puutos on geneettinen sairaus, joka johtaa maksavaurioon, korkeaan veren kolesterolipitoisuuteen ja muihin tiettyntyyppisten rasvojen (kolesteryyliesterit ja triglyseridit) kertymisestä johtuviin komplikaatioihin.

Miten KANUMA vaikuttaa

Tämä lääke on entsyymikorvaushoito, mikä tarkoittaa sitä, että lääke korvaa puuttuvan tai puutteellisen entsyymin eli lysosomaalisen happamen lipaasin potilailla, jotka sairastavat lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta. Se vähentää rasvojen kertymistä, joka aiheuttaa komplikaatioita, kuten kasvun hidastumista, maksavaurioita ja sydänkomplikaatioita. Se myös parantaa veren rasva-arvoja, kuten suurentunutta LDL-kolesterolipitoisuutta (paha kolesteroli) ja triglyseridipitoisuutta (rasvat).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat KANUMA-valmistetta

Sinulle ei saa antaa KANUMA-valmistetta

- jos olet saanut tai lapsesi on saanut hengenvaarallisen allergisen reaktion sebelipaasialfasta (sellaisen, jota ei voida hoitaa, kun saat tai lapsesi saa lääkettä uudelleen), munasta tai tämän lääkkeen jostakin muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

- Jos saat tai lapsesi saa KANUMA-hoitoa, sinulla tai lapsellasi voi esiintyä haittavaikutus lääkkeen annon aikana tai muutama tunti lääkkeen infuusion jälkeen (ks. kohta 4). Tätä

kutsutaan infuusioon liittyväksi reaktioksi, ja se voi olla joskus vakava ja käsittää allergisen reaktion, joka voi olla hengenvaarallinen ja vaatia lääkärinhoitoa. Kun KANUMA-valmistetta annetaan sinulle tai lapsellesi ensimmäisen kerran, terveydenhuollon ammattilaisen tulee seurata sinua tai lastasi 1 tunnin ajan mahdollisen infuusioon liittyvän reaktion merkkien havaitsemiseksi. **Jos sinulla tai lapsellasi ilmenee vakava infuusioon liittyvä reaktio, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.** Jos sinulla tai lapsellasi on infuusioon liittyvä reaktio, sinulle tai lapsellesi voidaan antaa muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi tai tulevien reaktioiden ehkäisemiseksi. Nämä lääkkeet voivat olla antihistamiineja, kuumelääkkeitä ja/tai kortikosteroideja (eräs tulehduslääketyyppi).

Jos infuusioon liittyvä reaktio on vakava, lääkäri voi lopettaa KANUMA-infuusion ja alkaa antaa sinulle tai lapsellesi asianmukaista hoitoa.

- Hoidon aikana vereen voi muodostua lääkevasta-aineiksi kutsuttuja proteiineja KANUMA-valmistetta vastaan. Kerro lääkärille, jos huomaat KANUMA-valmisteen tehon heikentyneen.
- Tämä lääke sisältää munan proteiineja. Jos sinulla tai lapsellasi on muna-allergia tai aiemmin esiintynyt muna-allergiaa, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle (ks. kohta **Sinulle ei saa antaa KANUMA-valmistetta**).

Muut lääkevalmisteet ja KANUMA

Kerro lääkärille, jos sinä tai lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja sebelipaasialfan käytöstä raskaana oleville naisille. Varmuuden vuoksi sinulle ei saa antaa KANUMA-valmistetta, jos olet raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sebelipaasialfa rintamaitoon. Kerro lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Lääkäri auttaa silloin päättämään, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko KANUMA-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja KANUMA-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

KANUMA-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Yksi sebelipaasialfan haittavaikutuksista on huimaus, joka voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

KANUMA sisältää natriumia

Kun tämä lääke on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioliuoksella laskimoon antoa varten, suositeltu annos sisältää 33 mg natriumia (ruokasuolan toinen aineosa). Tämä vastaa 1,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Kerro lääkärille, jos noudatat tai lapsesi noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten KANUMA annetaan

Sinun tai lapsesi saama annos lasketaan kehon painon mukaan.

Vauvat (alle 6 kuukauden ikäiset)

Potilailla, joilla on sairauden oireita vauvoina, suositeltu aloitusannos on 1 mg/kg tai 3 mg/kg kerran viikossa. Annoksen muuttamista voidaan harkita sen mukaan, miten hyvin lapsesi reagoi hoitoon.

Lapset ja aikuiset

Suosittelun annos on 1 mg kehon painokiloa kohti kerran joka toinen viikko tiputuksena laskimoon. Annoksen muuttamista voidaan harkita sen mukaan, miten hyvin sinä reagoit tai lapsesi reagoi hoitoon.

Jokainen infuusio kestää noin 1–2 tuntia. Lääkäri tai sairaanhoitaja voi tarkkailla sinua tai lastasi vielä yhden tunnin infuusion jälkeen. KANUMA on aloitettava mahdollisimman nuorella iällä, ja se on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa KANUMA-valmisteen infuusiona laskimoon. Lääke on laimennettava ennen sen antamista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia on ilmennyt lääkkeen annon aikana tai pian sen jälkeen (infuusioon liittyviä reaktioita). Vakavimmat haittavaikutukset voivat käsittää allergisen reaktion (hyvin yleinen [voi esiintyä yli yhdellä potilaalla kymmenestä] alle 6 kuukauden ikäisillä vauvoilla; yleinen [voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä] lapsilla ja aikuisilla), jonka oireita ovat mm. hengitysvaikeudet, nopea hengitys, nopea sydämensyke, epämiellyttävä tunne rinnassa, lievä silmäluomien turvotus, silmien punoitus, vuotava nenä, punoitus, nokkosihottuma, kutina, ripuli, kalpeus, hengityksen vinkuminen, veren pieni happipitoisuus, ihon punoitus ja ärtynisyys. **Jos sinulla tai lapsellasi ilmenee tällaisia oireita, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.** Jos sinulla tai lapsellasi on infuusioon liittyvä reaktio, sinulle tai lapsellesi voidaan antaa muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi tai tulevien reaktioiden ehkäisemiseksi. Jos infuusioon liittyvä reaktio on vakava, lääkäri voi lopettaa KANUMA-laskimoinfuusion ja alkaa antaa asianmukaista hoitoa.

Hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä) vauvoilla (1–6 kuukauden ikäisillä) raportoituja haittavaikutuksia:

Yliherkkyys (ärtynisyys, kiihtyneisyys, oksentelu, nokkosihottuma, ekseema, kutina, kalpeus ja lääkeyliherkkyys), vaikeat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot)

Silmäluomien turvotus

Nopea sydämensyke

Hengitysvaikeudet

Ripuli, oksentelu

Ihottuma, koholla oleva ihottuma

Kuume

Vähentynyt hapen määrä veressä, verenpaineen nousu, nopea hengitys, proteiinien muodostuminen vereen

Hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä) lapsilla ja nuorilla (4–18-vuotiailla) sekä aikuisilla raportoituja haittavaikutuksia:

Yliherkkyys (vilunväreet, ekseema, kurkunpään turvotus, pahoinvointi, kutina ja nokkosihottuma)

Huimaus

Vatsakipu, ripuli

Väsytys, kuume

Yleisiä (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) lapsilla ja nuorilla (4–18-vuotiailla) sekä aikuisilla raportoituja haittavaikutuksia:

Vaikea allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)

Nopea sydämensyke

Ihon punoitus, alhainen verenpaine

Hengenahdistus

Vatsan turvotus

Ihottuma, ihon punoitus ja turvotus

Epämiellyttävä tunne rinnassa, infuusiokohdan reaktio

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat samankaltaisia lapsilla ja aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia sinulla tai lapsellasi, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. KANUMA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Älä ravista. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettu liuos suositellaan käytettäväksi heti. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, laimennettua liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa tai enintään 12 tuntia alle 25 °C:ssa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä KANUMA sisältää

- Vaikuttava aine on sebelipaasialfa. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 2 mg sebelipaasialfaa. Yksi injektiopullo sisältää 20 mg sebelipaasialfaa 10 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat natriumsitraatti (ks. kohta 2, KANUMA sisältää natriumia), sitruunahappomonohydraattia, ihmisen seerumin albumiinia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

KANUMA toimitetaan infuusiokonsentraattina liuosta varten (steriili konsentraatti). Se on kirkas tai hieman himmeä ja väritön tai hieman värillinen liuos.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo, joka sisältää 10 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Iso-Britannia

Alexion Pharma International Operations Limited

College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa käyttää yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Kukin KANUMA-injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. KANUMA on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuoksella aseptista tekniikkaa käyttäen. Laimennettu liuos annetaan potilaalle vähän proteiineja sitovalla infusiosarjalla, jossa on letkunsisäinen vähän proteiineja sitova 0,2 µm:n suodatin (pinta-ala yli 4,5 cm² suodattimen tukkeutumisen välttämiseksi).

Sebelipaasialfainfuusion valmistelu

KANUMA on valmisteltava ja käytettävä seuraavien ohjeiden mukaan. Aseptista tekniikkaa on noudatettava.

- Infuusiota varten laimennettavien injektiopullojen määrä määritetään potilaan painon ja lääkärin määräämän annoksen perusteella.
- KANUMA-injektiopullojen on hyvä olla lämpötilaltaan 15–25 °C ennen niiden laimentamista, jotta minimoidaan sebelipaasialfaproteiinihiukkasten muodostuminen liuokseen. Injektiopulloja ei saa jättää jääkaapin ulkopuolelle yli 24 tunniksi ennen laimentamista infuusiota varten. Injektiopulloja ei saa pakastaa, lämmittää eikä laittaa mikroaaltouuniin. Herkkiä valolle.
- Injektiopulloja ei saa ravistaa. Ennen laimentamista injektiopullossa oleva konsentraatti on tarkastettava silmämääräisesti; konsentraatin tulee olla kirkasta tai hieman himmeää, väritöntä tai hieman värillistä (kellertävää). Koska kyseessä on proteiinia sisältävä lääkevalmiste, injektiopullossa olevassa konsentraatissa voi näkyä hieman saostumista (esim. ohuita läpikuultavia kuituja), mikä ei estä käyttöä.
- Älä käytä, jos konsentraatti on sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita.
- Enintään 10 ml konsentraattia vedetään hitaasti kustakin injektiopullostasta ja laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuoksella. Ks. taulukosta 1 suositellut infuusion kokonaistilavuudet painon mukaan. Liuos sekoitetaan varovasti, eikä sitä saa ravistaa.

Taulukko 1: Suositellut infuusion tilavuudet*

	Annos 1 mg/kg	Annos 3 mg/kg	Annos 5 mg/kg**
--	----------------------	----------------------	------------------------

Paino (kg)	Infuusion kokonaistilavuus (ml)	Infuusion kokonaistilavuus (ml)	Infuusion kokonaistilavuus (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

* Infuusion tilavuus perustuu lääkärin määräämään annokseen, ja se valmistetaan niin, että sebelipaasialfan lopullinen pitoisuus on 0,1-1,5 mg/ml.

** Lysosomaalisen happamen lipaasin puutosta sairastaville potilaille, joiden sairaus ilmenee ensimmäisten 6 elinkuukauden aikana ja joilla ei saavuteta optimaalista kliinistä vastetta 3 mg/kg:n annoksella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.