

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

KANUMA 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 2 mg sebelipaze alfa (sebelipase alfa)\*.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 20 mg sebelipaze alfa.

\*proizvedena u bjelanjku transgenične kokoši (lat. *Gallus*) tehnologijom rekombinantne DNK (rDNK).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 33 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago obojena otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

KANUMA je indicirana za dugotrajnu enzimsku nadomjesnu terapiju (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT) u bolesnika svih dobnih skupina s nedostatkom lizosomske kisele lipaze (engl. *lysosomal acid lipase*, LAL).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje KANUMOM treba nadzirati zdravstveni radnik s iskustvom u liječenju bolesnika s nedostatkom LAL-a, drugim poremećajima metabolizma ili kroničnim bolestima jetre. KANUMU treba primjenjivati obučeni zdravstveni radnik koji može zbrinuti hitna medicinska stanja.

### Doziranje

Važno je započeti liječenje što je ranije moguće nakon postavljanja dijagnoze nedostatka LAL-a.

Za upute o preventivnim mjerama i nadziranju reakcija preosjetljivosti vidjeti dio 4.4. Nakon pojave reakcije preosjetljivosti treba razmotriti odgovarajuću premedikaciju u skladu sa standardnom skrbi (vidjeti dio 4.4).

*Bolesnici s kliničkom slikom brzo progresivnog nedostatka LAL-a u prvih 6 mjeseci života*

Preporučena početna doza za dojenčad (u dobi < 6 mjeseci) s kliničkom slikom brzo progresivnog nedostatka LAL-a iznosi 1 mg/kg ili 3 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija jednom tjedno,

ovisno o kliničkom statusu bolesnika. Višu početnu dozu koja iznosi 3 mg/kg treba razmotriti na temelju težine bolesti i brzog napredovanja bolesti.

Povećanja doze treba razmotriti na temelju suboptimalnog odgovora prema kliničkim i biokemijskim kriterijima, uključujući npr. usporen rast (izražen osobito u opsegu srednjeg dijela nadlaktice), pogoršanje biokemijskih biljega (npr. jetrenih transaminaza, feritina, C-reaktivnog proteina i parametara koagulacije), organomegaliju koja je perzistentna ili se pogoršava, veću učestalost interkurentnih infekcija i stalno pogoršanje drugih simptoma (npr. gastrointestinalnih simptoma):

- povećanje doze na 3 mg/kg treba razmotriti u slučaju suboptimalnog kliničkog odgovora
- daljnje povećanje doze na 5 mg/kg treba razmotriti u slučaju perzistentnog suboptimalnog kliničkog odgovora.

Daljnje prilagodbe doze, kao što su smanjenje doze ili produljenje intervala doziranja, mogu se provoditi za svakog bolesnika pojedinačno na temelju postignutih i održanih terapijskih ciljeva. U kliničkim ispitivanjima procijenjene su doze u rasponu od 0,35 do 5 mg/kg jednom tjedno, pri čemu je jedan bolesnik primao višu dozu koja je iznosila 7,5 mg/kg jednom tjedno. Doze više od 7,5 mg/kg nisu ispitane.

#### *Pedijatrijski i odrasli bolesnici s nedostatkom LAL-a*

Preporučena doza u djece i odraslih u kojih nije prisutna klinička slika brzo progresivnog nedostatka LAL-a prije dobi od 6 mjeseci iznosi 1 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija jednom svaki drugi tjedan. Povećanja doze na 3 mg/kg primijenjena jednom svaki drugi tjedan treba razmotriti na temelju suboptimalnog odgovora prema kliničkim biokemijskim kriterijima, uključujući npr. usporen rast, perzistentne ili pogoršane biokemijske biljege, npr. parametre oštećenja jetre (ALT, AST), parametre metabolizma lipida (TC, LDL-C, HDL-C, TG), organomegaliju koja je perzistentna ili se pogoršava i stalno pogoršavanje drugih simptoma (npr. gastrointestinalnih simptoma).

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrega*

Nema preporuka o prilagodbi doziranja u bolesnika s oštećenjem bubrega na temelju sadašnjih saznanja o farmakokinetici i farmakodinamici sebelipaze alfa (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje jetre*

Nema preporuka o prilagodbi doziranja u bolesnika s oštećenjem jetre temeljeno na sadašnjem znanju o farmakokinetici i farmakodinamici sebelipaze alfa (vidjeti dio 5.2).

##### *Starija populacija (≥ 65 godina)*

Sigurnost i djelotvornost sebelipaze alfa u bolesnika starijih od 65 godina nisu procijenjene i nije moguće dati preporuku o alternativnom režimu doziranja za ove bolesnike (vidjeti dio 5.1).

##### *Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom*

Sigurnost i djelotvornost sebelipaze alfa u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom nisu temeljito procijenjene te stoga zasad nije moguće dati preporuku o alternativnom režimu doziranja za ove bolesnike.

##### *Pedijatrijska populacija*

Odluku o primjeni sebelipaze alfa u dojenčadi s potvrđenim višestrukim zatajenjem organa treba donijeti nadležni liječnik.

#### Način primjene

KANUMA je namijenjena samo za intravensku (i.v.) primjenu.

Ukupan volumen infuzije treba primijeniti tijekom otprilike 2 sata. Nakon što se ustanovi da bolesnik dobro podnosi liječenje, može se razmotriti jednosatna infuzija za one bolesnike koji primaju dozu od 1 mg/kg (za preporučene volumene infuzije, pogledajte dio 6.6). Trajanje infuzije može se produžiti u slučaju povećanja doze.

KANUMA se treba davati kroz filter od 0,2 µm (vidjeti dio 6.6).

Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Životno ugrožavajuća preosjetljivost (anafilaktička reakcija) na djelatnu tvar kad pokušaji ponovnog uvođenja lijeka nisu uspjeli ili preosjetljivost na jaje ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

##### Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju

U bolesnika liječenih sebelipazom alfa zabilježene su reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, vidjeti dio 4.8. Zbog toga je pri davanju sebelipaze alfa potrebno imati odgovarajuću medicinsku potporu koja je lako dostupna. Ako se razviju teške reakcije, infuzija sebelipaze alfa se mora odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje. Nakon teške reakcije potrebno je razmotriti koristi i rizike ponovne primjene sebelipaze alfa.

Nakon prve infuzije sebelipaze alfa, uključujući i prvu infuziju nakon povećanja doze, bolesnike je potrebno nadzirati tijekom 1 sata kako bi se uočili bilo kakvi znaci ili simptomi anafilaksije ili teške reakcije preosjetljivosti.

Zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti može uključivati privremeno prekidanje infuzije, smanjenje brzine infuzije i/ili liječenje antihistaminicima, antipireticima i/ili kortikosteroidima. U bolesnika u kojih je došlo do alergijske reakcije tijekom infuzije, pri ponovnoj primjeni potreban je oprez. Ako se prekine, infuzija se može nastaviti manjom brzinom i ubrzati ovisno o podnošljivosti. Premedikacija antipireticima i/ili antihistaminicima može spriječiti kasnije reakcije u slučajevima u kojima je bilo potrebno simptomatsko liječenje.

U slučajevima teških reakcija na infuziju i u slučajevima nedostatka ili gubitka učinka, u bolesnika treba provjeriti prisutnost protutijela.

Ovaj lijek može sadržavati tragove proteina jajeta. Bolesnici s poznatom alergijom na jaja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.3).

##### Imunogenost

Kao i u slučaju svih terapijskih proteina, i ovdje postoji mogućnost imunogenosti. U kliničkom programu sebelipaze alfa, bolesnici su rutinski testirani na protutijela protiv sebelipaze alfa (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) kako bi se odredio imunogeni potencijal sebelipaze alfa. Bolesnici s pozitivnim nalazom na protutijela protiv lijeka bili su testirani i na inhibitornu aktivnost ovih protutijela. U kliničkim ispitivanjima, prisutnost inhibitorne aktivnosti otkrivena je u nekim vremenskim točkama nakon početka ispitivanja (vidjeti dio 4.8). U cjelini gledano, ne može se donijeti zaključak o odnosu između nastanka protutijela protiv lijeka i neutralizirajućih protutijela (ADA/NAb) i s njima povezanih reakcija preosjetljivosti ili suboptimalnog kliničkog odgovora.

U kliničkim se ispitivanjima inhibitorna aktivnost protutijela povezana sa suboptimalnim kliničkim odgovorom razvila u 3 bolesnika koji su bili homozigoti za deleciju koja zahvaća oba alela gena za lipazu A, lizosomsku kiselinu (engl. *lysosomal acid*, LIPA) i kolesterol 25-hidroksilazu. Ti su bolesnici podvrgnuti samo imunomodulatornoj terapiji ili toj terapiji u kombinaciji s transplantacijom

krvotvornih matičnih stanica ili transplantacijom koštane srži, što je dovelo do boljeg kliničkog odgovora na sebelipazu alfa.

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 33 mg natrija po bočici, što odgovara 1,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Daje se u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za infuziju (vidjeti dio 6.6). To treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budući da je sebelipaza alfa rekombinantni ljudski protein, sudjelovanje u interakcijama posredovanim citokromom P450 ili u drugim interakcijama među lijekovima nije vjerojatno.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sebelipaze alfa u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka sebelipaze alfa tijekom trudnoće.

#### Dojenje

Nema podataka iz ispitivanja u dojilja. Nije poznato izlučuje li se sebelipaza alfa u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom sebelipaza alfa uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima sebelipaze alfa na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

KANUMA može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kao štetni događaj kod primjene sebelipaze alfa zabilježena je omaglica, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Podaci navedeni u nastavku odnose se na izloženost 125 bolesnika dozama sebelipaze alfa u rasponu od 0,35 mg/kg jednom svaki drugi tjedan do 7,5 mg/kg jednom tjedno u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1), uz trajanje liječenja u rasponu od 1. dana do 60,5 mjeseci (5 godina).

Od 106 bolesnika, djece i odraslih uključenih u klinička ispitivanja, 102 (96,2%) bolesnika primala su sebelipazu alfa u dozi od 1 mg/kg jednom svaki drugi tjedan, s medijanom trajanja izloženosti od 33 mjeseca (6, 59 mjeseci). Medijan trajanja izloženosti za 19 dojenčadi uključene u klinička ispitivanja iznosio je 35,5 mjeseci (od 1 dana do 60 mjeseci).

Najozbiljnije nuspojave koje su se javile u 4% bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja bile su znakovi i simptomi u skladu s anafilaksijom. Znakovi i simptomi uključivali su nelagodu u prsištu, hiperemiju

konjunktive, dispneju, hiperemiju, edem vjeđa, rinoreju, težak respiratorni distres, tahikardiju, tahipneju, iritabilnost, navale crvenila, pruritus, urtikariju, stridor, hipoksiju, bljedilo i proljev.

#### Tablični prikaz nuspojava

Podaci u tablici 1 opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u dojenčadi koja su primala sebelipazu alfa. Podaci u tablici 2 opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u djece i odraslih koji su primali sebelipazu alfa.

Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

**Tablica 1: Nuspojave zabilježene u dojenčadi koja je primala sebelipazu alfa (N = 19 bolesnika)**

| MedDRA klasifikacija organskih sustava          | MedDRA preporučeni pojam                                                                                                                                                                       | Učestalost |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Poremećaji imunološkog sustava                  | preosjetljivost <sup>a</sup><br>anafilaktička reakcija <sup>b</sup>                                                                                                                            | vrlo često |
| Poremećaji oka                                  | edem vjeđa                                                                                                                                                                                     | vrlo često |
| Srčani poremećaji                               | tahikardija                                                                                                                                                                                    | vrlo često |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | respiratorni distres                                                                                                                                                                           | vrlo često |
| Poremećaji probavnog sustava                    | povraćanje<br>proljev                                                                                                                                                                          | vrlo često |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva               | osip<br>makulopapularni osip                                                                                                                                                                   | vrlo često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene   | pireksija<br>hipertermija                                                                                                                                                                      | vrlo često |
| Pretrage                                        | prisutnost specifičnog protutijela na lijek<br>povišena tjelesna temperatura<br>smanjena zasićenost kisikom<br>povišen krvni tlak<br>ubrzana srčana frekvencija<br>ubrzana frekvencija disanja | vrlo često |

<sup>a</sup> Može uključivati: iritabilnost, agitaciju, povraćanje, urtikariju, ekcem, pruritus, bljedilo i preosjetljivost na lijek.

<sup>b</sup> Zabilježeno u 3 dojenčeta liječena u kliničkim ispitivanjima. Temelji se na preporučenom pojmu „anafilaktička reakcija“ i primjeni Sampsonovih kriterija za identifikaciju znakova/simptoma koji odgovaraju anafilaksiji.

**Tablica 2: Nuspojave zabilježene u djece i odraslih koji su primali sebelipazu alfa (N = 106 bolesnika)**

| MedDRA klasifikacija organskih sustava          | MedDRA preporučeni pojam            | Učestalost |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Poremećaji imunološkog sustava                  | preosjetljivost <sup>b</sup>        | vrlo često |
|                                                 | anafilaktička reakcija <sup>a</sup> | često      |
| Poremećaji živčanog sustava                     | omaglica                            | vrlo često |
| Srčani poremećaji                               | tahikardija                         | često      |
| Krvožilni poremećaji                            | hiperemija<br>hipotenzija           | često      |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | dispneja                            | često      |

|                                               |                                                                            |            |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| Poremećaji probavnog sustava                  | bol u abdomenu<br>proljev                                                  | vrlo često |
|                                               | distenzija abdomena                                                        | često      |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva             | osip<br>papularni osip                                                     | često      |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | umor<br>pireksija                                                          | vrlo često |
|                                               | nelagoda u prsištu<br>reakcija na mjestu primjene<br>infuzije <sup>c</sup> | često      |
| Pretrage                                      | povišena tjelesna temperatura                                              | često      |

<sup>a</sup> Zabilježeno u 2 bolesnika liječena u kliničkim ispitivanjima. Temelji se na preporučenom pojmu „anafilaktička reakcija“ i primjeni Sampsonovih kriterija za identifikaciju znakova/simptoma koji odgovaraju anafilaksiji.

<sup>b</sup> Može uključivati: zimicu, ekcem, edem larinksa, mučninu, pruritus, urtikariju.

<sup>c</sup> Uključuje: ekstrapazaciju na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene infuzije i urtikariju na mjestu primjene infuzije.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Preosjetljivost*

U 5 od 125 (4%) bolesnika, uključujući 3 od 19 (16%) dojenčadi i 2 od 106 (2%) djece i odraslih, liječenih sebelipazom alfa u kliničkim ispitivanjima javili su se ozbiljni znakovi i simptomi u skladu s anafilaksijom na sebelipazu alfa. Anafilaksija se javljala tijekom infuzije čak i do godinu dana od započinjanja liječenja.

U kliničkim ispitivanjima, 59 od 125 (47%) bolesnika liječenih sebelipazom alfa, uključujući 13 od 19 (68%) dojenčadi i 46 od 106 (43%) djece i odraslih imalo je najmanje 1 reakciju preosjetljivosti (odabranu na temelju validiranog, unaprijed određenog skupa pojmova grupiranih zajedno kako bi se identificirale moguće reakcije preosjetljivosti). Znakovi i simptomi u skladu s reakcijom preosjetljivosti ili koji bi s njom mogli biti povezani, zabilježeni u dva ili više bolesnika, uključivali su između ostalog bol u abdomenu, agitaciju, bronhospazam, zimicu, proljev, edem vjeđa, ekcem, edem lica, hipertenziju, iritabilnost, edem larinksa, oticanje usana, mučninu, edem, bljedilo, pruritus, pireksiju/povišenu tjelesnu temperaturu, osip, tahikardiju, urtikariju i povraćanje. Većina reakcija javila se tijekom ili unutar 4 sata od završetka infuzije.

#### *Prolazna hiperlipidemija*

Nakon uvođenja liječenja zabilježen je asimptomatski porast razina cirkulirajućeg kolesterola i triglicerida, što je u skladu s njenim poznatim mehanizmom djelovanja. Općenito su se ti porasti javili unutar prva 2 do 4 tjedna, a do poboljšanja je došlo unutar sljedećih 8 tjedana liječenja. Vidjeti dio 5.1.

#### *Imunogenost*

Postoji mogućnost pojave imunogenosti (vidjeti dio 4.4). Bolesnici su razvili protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) na sebelipazu alfa. U usporedbi s djecom i odraslima, broj bolesnika s pozitivnim nalazom protutijela na lijek bio je veći u dojenačkoj populaciji (10/19 bolesnika).

Od 125 bolesnika s nedostatkom LAL-a, uključenih u klinička ispitivanja, 19/125 (15,0%) bolesnika imalo je pozitivne testove na protutijela na lijek u nekoj vremenskoj točki nakon započetog liječenja sebelipazom alfa (9 djece i odraslih bolesnika i 10 dojenčadi). Djeca i odrasli bolesnici s nedostatkom LAL-a imali su privremeno pozitivne nalaze protutijela na lijek i u većine je zabilježen nizak titar protutijela. Perzistencija pozitivnosti opažena je u svih 10 dojenčadi, dok je perzistencija visokog titra protutijela zabilježena u 3 od 10 dojenčadi. U 11 (58%) od tih 19 bolesnika, u nekoj vremenskoj točki nakon početka ispitivanja pokazala se i prisutnost inhibitorne aktivnosti protutijela.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima istraživane su doze sebelipaze alfa do 7,5 mg/kg jednom tjedno i nisu zabilježeni posebni znakovi ili simptomi nakon viših doza. Za zbrinjavanje nuspojava vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, Enzimi; ATK oznaka: A16AB14

##### Nedostatak lizosomske kisele lipaze (LAL)

Nedostatak LAL-a je rijetka bolest povezana sa značajnim pobolom i smrtnošću koja zahvaća osobe od dojenačke do odrasle dobi. Klinička slika nedostatka LAL-a u dojenčadi je medicinski hitno stanje s brзом progresijom bolesti tijekom razdoblja od nekoliko tjedana te obično završava smrtnim ishodom unutar prvih 6 mjeseci života. Nedostatak LAL-a je autosomno recesivna lizosomska bolest nakupljanja karakterizirana genetskim oštećenjem koje uzrokuje značajno smanjenje ili gubitak aktivnosti enzima lizosomske kisele lipaze (LAL).

Nedostatak enzimske aktivnosti LAL-a ima za posljedicu nakupljanje kolesterolskih estera i triglicerida u lizosomima različitih staničnih populacija, organa i organskih sustava, a među njima i hepatocita i makrofaga. To nakupljanje u jetri uzrokuje hepatomegaliju, povećanje količine masti u jetri, povišenu razinu transaminaza koja upućuje na kronično oštećenje jetre, te progresiju do fibroze, ciroze i komplikacija završnog stadija bolesti jetre. Nedostatak LAL-a u slezeni uzrokuje splenomegaliju, anemiju i trombocitopeniju. Nakupljanje lipida u stijenci crijeva vodi do malapsorpcije i zastoja u rastu. Česte su dislipidemije s povišenim lipoproteinima niske gustoće koji prenose kolesterol (LDL kolesterol) i trigliceridima, te niskim lipoproteinima visoke gustoće koji prenose kolesterol (HDL kolesterol) povezane s povećanjem količine masti u jetri i povišenim razinama transaminaza. Osim bolesti jetre, bolesnici s nedostatkom LAL-a imaju povećan rizik za kardiovaskularnu bolest i ubranu aterosklerozu.

##### Mehanizam djelovanja

Sebelipaza alfa je rekombinantna ljudska lizosomska kisela lipaza (engl. *recombinant human lysosomal acid lipase*, rhLAL)

Sebelipaza alfa se veže na površinske stanične receptore preko glikana eksprimiranih na proteinu te se zatim unosi u lizosome. Sebelipaza alfa katalizira lizosomsku hidrolizu kolesterolskih estera i triglicerida na slobodni kolesterol, glicerol i slobodne masne kiseline. Nadomještanje enzimske aktivnosti LAL-a dovodi do smanjenja količine masti u jetri i transaminaza, omogućuje metabolizam kolesterolskih estera i triglicerida u lizosomima i tako uzrokuje smanjenje LDL kolesterola i ne-HDL kolesterola, triglicerida te povećanje HDL kolesterola. Do poboljšanja rasta dolazi zbog smanjenja supstrata u crijevu.

##### Klinička ispitivanja

*Dojenčad s kliničkom slikom nedostatka LAL-a*

### Ispitivanje LAL-CL03

Ispitivanje LAL-CL03 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje sebelipaze alfa u jedne skupine od 9 bolesnika mladih od 24 mjeseca s potvrđenom dijagnozom nedostatka LAL-a i zastojem u rastu s početkom prije dobi od 6 mjeseci. Bolesnici su također imali brzo progresivnu bolest jetre i tešku hepatosplenomegaliju. Medijan dobi bolesnika u vrijeme početka doziranja bio je 3 mjeseca (raspon: od 1 do 6 mjeseci). Medijan trajanja izloženosti sebelipazi alfa iznosio je 55,6 mjeseci po bolesniku (raspon: od 1 dana do 60 mjeseci). Bolesnici su primali sebelipazu alfa u dozi od 0,35 mg/kg jednom tjedno tijekom prva 2 tjedna, a zatim 1 mg/kg jednom tjedno. Na temelju kliničkog odgovora, povećanje doze na 3 mg/kg jednom tjedno uvedeno je u 6 bolesnika već od 1. mjeseca pa sve do 20 mjeseci nakon početka liječenja s 1 mg/kg jednom tjedno. U 2 od tih 6 bolesnika doza je kasnije povećana na 5 mg/kg jednom tjedno, kako je bilo dopušteno prema planu ispitivanja.

Djelotvornost je procijenjena usporedbom preživljenja bolesnika liječenih sebelipazom alfa koji su doživjeli dob preko 12 mjeseci u ispitivanju LAL-CL03 s povijesnom kohortom neliječene dojenčadi s kliničkom slikom nedostatka LAL-a sličnih kliničkih karakteristika. U ispitivanju LAL-CL03, 6 od 9 dojenčadi liječene sebelipazom alfa preživjelo je dulje od 12 mjeseci (12-mjesečno preživljenje 67%, 95% CI: od 30% do 93%). Tijekom nastavka liječenja do dobi od 48 mjeseci, još je jedan bolesnik umro u dobi od 15 mjeseci. U povijesnoj kohorti, 0 od 21 bolesnika preživjelo je dulje od 8 mjeseci (12-mjesečno preživljenje 0%, 95% CI: od 0% do 16%).

Liječenje sebelipazom alfa imalo je za posljedicu poboljšanje razina alanin aminotransferaze (ALT) / aspartat aminotransferaze (AST) (što ukazuje na smanjenje oštećenja jetre) te dobivanje na težini; poboljšanja su uočena unutar prvih nekoliko tjedana liječenja i održala su se do kraja ispitivanja. Od početka do 240. tjedna (60. mjesec), srednja vrijednost smanjenja ALT-a bila je -43,5 U/l, a AST-a -45,25 U/l. Od početka ispitivanja do 240. tjedna srednja vrijednost percentila težine za dob poboljšala se s 12,74% na 43,17%, a srednja vrijednost razina serumskog albumina povećala se s 26,9 g/l na 31,98 g/l. Povećanje doze na 3 mg/kg jednom tjedno bilo je povezano s dodatnim poboljšanjima dobika na težini, limfadenopatije i serumskog albumina.

### Ispitivanje LAL-CL08

Ispitivanje LAL-CL08 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje sebelipaze alfa provedeno u 10 dojenčadi u dobi  $\leq 8$  mjeseci s potvrđenom dijagnozom brzo progresivnog nedostatka LAL-a koji je zahtijevao hitnu intervenciju, uključujući između ostalog, izrazitu distenziju abdomena i hepatomegaliju, nenapredovanje, poremećaj koagulacije, tešku anemiju, i/ili brata/sestru s brzo progresivnim tijekom nedostatka LAL-a.

Medijan dobi ispitivanih bolesnika na datum njihove prve infuzije sebelipaze alfa bio je 3 mjeseca (raspon: od 0,5 do 4 mjeseca). Ispitivanje je završilo 80% bolesnika. Medijan trajanja izloženosti iznosio je 34 mjeseca (raspon: od 1 do 37 mjeseci). Za 2 (20%) bolesnika smatralo se, zbog smrti, da su ispitivanje završili ranije. Svih 10 bolesnika primilo je početnu dozu od 1 mg/kg jednom tjedno. Devet bolesnika koji su preživjeli dulje od 4. tjedna primalo je dozu povišenu na 3 mg/kg svaki tjedan, a 7 od tih bolesnika primalo je dozu naknadno povišenu na 5 mg/kg svaki tjedan, kako je dopušteno prema planu ispitivanja. Jedan bolesnik primao je dodatno povišenu dozu od 7,5 mg/kg svaki tjedan. U 2 bolesnika doza je bila naknadno snižena, i to nakon uspješnog postupka transplantacije; jednom bolesniku provedena je transplantacija koštane srži, a drugom transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Postoci (95%-tni interval pouzdanosti [CI]) bolesnika koji su preživjeli do dobi od 12, 18, 24 i 36 mjeseci iznosili su 90% (55,5%; 99,7%), 80% (44,4%; 97,5%), 80% (44,4%; 97,5%) odnosno 75% (34,9%; 96,8%). U vrijeme završetka ispitivanja, 2 bolesnika bila su u dobi  $< 36$  mjeseci pa su isključeni iz analize preživljenja do 36 mjeseci. Sniženja vrijednosti AST, gama glutamiltransferaze (GGT) i ukupnog bilirubina te povišenja albumina u serumu opažena su u ukupnoj ispitivanoj populaciji s medijanom promjene između početne vrijednosti i posljednje procjene od -34,5 U/l, -66,67 IU/l, -63,64  $\mu\text{mol/l}$  odnosno 33,33 g/l.

Visina i težina povećavale su se postupno. Medijan promjena u z-vrijednostima za tjelesnu težinu za visinu (engl. *weight for height*, WFH) u odnosu na početne smanjivao se do kraja 4. tjedna. Od

24. tjedna nadalje uslijedila su dosljedna poboljšanja. U 144. tjednu, medijan promjene (raspon) z-vrijednosti za tjelesnu težinu za visinu u odnosu na početne vrijednosti iznosio je 3,07 (-1,0; 5,3).

#### *Djeca i odrasli s nedostatkom LAL-a*

##### Ispitivanje LAL-CL02

Ispitivanje LAL-CL02 bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u 66 djece i odraslih s nedostatkom LAL-a. Bolesnici su randomizirani kako bi primali sebelipazu alfa u dozi od 1 mg/kg (n = 36) ili placebo (n = 30) jednom svaki drugi tjedan tijekom 20 tjedana u dvostruko slijepom razdoblju. Srednja vrijednost dobi pri randomizaciji bila je 16,5 godina, raspon: od 4 do 58 godina (36% bolesnika bilo je u dobi < 12 godina, a 71% u dobi < 18 godina). Uvjet za ulazak bolesnika u ispitivanje bila je razina ALT-a  $\geq 1,5$  puta iznad gornje granice normale (GGN). Većina bolesnika (58%) imala je LDL kolesterol > 190 mg/dl pri ulasku u ispitivanje, a 24% bolesnika s LDL kolesterolom > 190 mg/dl uzimalo je lijekove za snižavanje razine lipida. Od 32 bolesnika kojima je učinjena biopsija jetre pri ulasku u ispitivanje, 100% ih je imalo fibrozu, a 31% cirozu. Raspon dobi bolesnika s cirozom dokazanom biopsijom bio je od 4 do 21 godine.

Procjenjivane su sljedeće mjere ishoda: normalizacija ALT-a, snižavanje razine LDL kolesterola, snižavanje razine ne-HDL kolesterola, normalizacija AST-a, snižavanje razine triglicerida, porast razine HDL kolesterola, smanjenje količine masti u jetri procijenjeno pomoću MEGE-MR-a (engl. *multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging*, MEGE-MRI) i poboljšanje jetrene steatoze mjereno morfometrijom.

U skupini bolesnika liječenih sebelipazom alfa na kraju 20 tjedana dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja uočeno je statistički značajno poboljšanje više mjera ishoda u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, kako je prikazano u tablici 3. Apsolutno smanjenje srednje vrijednosti razine ALT-a bilo je -57,9 U/l (-53%) u skupini liječenoj sebelipazom alfa i -6,7 U/l (-6%) skupini koja je primala placebo.

**Tablica 3: Mjere primarnog i sekundarnih ishoda za procjenu djelotvornosti u ispitivanju LAL-CL02**

| Ishod                                                                                        | Sebelipaza alfa (n=36) | Placebo (n=30) | P-vrijednost <sup>d</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|---------------------------|
| <b>Mjera primarnog ishoda</b>                                                                |                        |                |                           |
| Normalizacija ALT-a <sup>a</sup>                                                             | 31%                    | 7%             | 0,0271                    |
| <b>Mjere sekundarnih ishoda</b>                                                              |                        |                |                           |
| LDL kolesterol, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u %                       | -28%                   | -6%            | < 0,0001                  |
| Ne-HDL kolesterol, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u %                    | -28%                   | -7%            | < 0,0001                  |
| Normalizacija AST-a <sup>b</sup>                                                             | 42%                    | 3%             | 0,0003                    |
| Trigliceridi, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u %                         | -25%                   | -11%           | 0,0375                    |
| HDL kolesterol, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u %                       | 20%                    | -0,3%          | < 0,0001                  |
| Količina masti u jetri <sup>c</sup> , srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u % | -32%                   | -4%            | < 0,0001                  |

<sup>a</sup> Udio bolesnika koji su postigli normalizaciju definiranu kao 34 ili 43 U/l, ovisno o dobi i spolu.

<sup>b</sup> Udio bolesnika koji su postigli normalizaciju definiranu kao 34-59 U/l, ovisno o dobi i spolu. Procijenjeno u bolesnika s abnormalnim početnim vrijednostima (n = 36 za sebelipazu alfa; n = 29 za placebo).

<sup>c</sup> Procijenjeno u bolesnika u kojih je učinjena procjena pomoću MEGE-MR-a (n = 32 za sebelipazu alfa; n = 25 za placebo).

<sup>d</sup> P-vrijednosti za mjere ishoda normalizacije dobivene su Fisherovim egzaktnim testom, a za sve ostale mjere ishoda Wilcoxonovim testom sume rangova.

Upareni uzorci biopsije jetre na početku i u 20. tjednu bili su dostupni za podskupinu bolesnika (n = 26). Od bolesnika s uparenim uzorcima biopsije jetre, u 63% (10/16) bolesnika liječenih sebelipazom alfa došlo je poboljšanja jetrene steatoze (najmanje  $\geq 5\%$  smanjenja) u usporedbi s 40% (4/10) bolesnika koji su primali placebo, mjereno morfometrijom. Ova razlika nije bila statistički značajna.

#### *Razdoblje otvorenog ispitivanja*

Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju LAL-CL02 bili su prikladni za nastavak liječenja u otvorenim razdobljima ispitivanja. Šezdeset i šest (66) bolesnika ušlo je u prvo razdoblje otvorenog ispitivanja (do 130 tjedana) uz dozu sebelipaze alfa od 1 mg/kg jednom svaki drugi tjedan. U bolesnika koji su primali sebelipazu alfa tijekom dvostruko slijepog razdoblja održane su smanjene razine ALT-a postignute tijekom prvih 20 tjedana liječenja i zabilježena su daljnja poboljšanja parametara lipida, uključujući razine LDL i HDL kolesterola. Na temelju kliničkog odgovora u 12 od 66 bolesnika u razdoblju otvorenog ispitivanja doza je povećana na 3 mg/kg jednom svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji su primali placebo imali su stalno povišene serumske transaminaze i abnormalne razine serumskih lipida tijekom dvostruko slijepog razdoblja. U skladu s onim što je uočeno u bolesnika liječenih sebelipazom alfa tijekom dvostruko slijepog razdoblja, započinjanje liječenja sebelipazom alfa tijekom razdoblja otvorenog ispitivanja izazvalo je brzo poboljšanje razina ALT-a i parametara lipida, uključujući razine LDL i HDL kolesterola.

Poboljšanja u razinama ALT-a i lipidnim parametrima (razine LDL i HDL kolesterola) održane su tijekom otvorenog razdoblja produženog liječenja do 256 tjedana (5 godina), pri čemu je srednja vrijednost ukupnog trajanja liječenja bila 42,5 mjeseci.

#### *Ispitivanje LAL-CL01/LAL-CL04*

U zasebnom otvorenom ispitivanju (LAL-CL01/LAL-CL04) u odraslih bolesnika s nedostatkom LAL-a, postignuta poboljšanja serumskih transaminaza i razina lipida održana su tijekom razdoblja od 260 tjedana liječenja. Osam (8) od 9 bolesnika prebačeno je iz ispitivanja LAL-CL01 nakon 4 tjedna liječenja (0,35 mg/kg jednom tjedno, 1 mg/kg jednom tjedno ili 3 mg/kg jednom tjedno) u ispitivanje LAL-CL04 (1 mg/kg svaki drugi tjedan ili 3 mg/kg svaki drugi tjedan), s tim da je 5 bolesnika primalo dozu od 1 mg/kg svaki drugi tjedan, a 3 bolesnika primala su dozu od 3 mg/kg svaki drugi tjedan. Povećanja serumskih transaminaza i LDL kolesterola te smanjenja HDL kolesterola opažena su tijekom razdoblja u kojemu bolesnici nisu primali sebelipazu alfa.

#### *Ispitivanje LAL-CL06*

LAL-CL06 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje provedeno u 31 djeteta i odraslih osoba s nedostatkom LAL-a, a namjera je bila uključiti bolesnike koji možda nisu bili prikladni za prethodna klinička ispitivanja zbog dobi, napredovanja bolesti, prethodnog liječenja transplanatacijom krvotvornih matičnih stanica ili jetre, manje čestim manifestacijama bolesti ili karakteristikama bolesti koje su spriječile sudjelovanje u placebo kontroliranom ispitivanju. U ispitivanju je barem 4 bolesnika trebalo biti u dobi između 2 i 4 godine. Ispitivanje je obuhvaćalo razdoblje probira u trajanju do 45 dana, razdoblja liječenja do 96 tjedana i razdoblje produženog liječenja do 48 tjedana (ukupno do 144 tjedna liječenja). Medijan trajanja izloženosti sebelipazi alfa iznosio je 33 mjeseca (raspon: od 14 do 33,5 mjeseci).

Razdoblje liječenja od 96 tjedana završilo je 28 od 31 bolesnika (1 bolesnik prekinuo je sudjelovanje u 61. tjednu zbog povlačenja pristanka, 1 bolesnica u 64. tjednu zbog trudnoće, a 1 bolesnik u 76. tjednu zbog prelaska na komercijalnu terapiju). Od 28 bolesnika koji su završili razdoblje liječenja od 96. tjedana, njih 25 nastavilo je primati terapiju sebelipazom alfa tijekom razdoblja produženog liječenja. Svi bolesnici od njih 31 primali su sebelipazu alfa u početnoj dozi od 1 mg/kg svaki drugi

tjedan. Od tih 31 bolesnika, u 13 bolesnika provedeno je povećanje doze kako je dopuštao plan ispitivanja. U 11 od tih 13 bolesnika početna je doza bila povećana s 1 mg/kg svaki drugi tjedan na 3 mg/kg svaki drugi tjedan, a u 4 od tih bolesnika doza je nadalje povećana do 3 mg/kg svaki tjedan.

Vrijednosti transaminaza u serumu (ALT/AST) bile su na početku povišene u približno 75% bolesnika, a približno polovica bolesnika imala je razine  $> 1,5 \times$  GGN. Smanjenja vrijednosti ALT i AST bila su očita do 4. tjedna i održala su se tijekom dugotrajnog liječenja sebelipazom alfa, uz srednju vrijednost promjena od početne vrijednosti do one u 144. tjednu od -40,3 U/l (-32,0%) odnosno -42,2 U/l (34,2%).

Ubrzo nakon početka liječenja (4. tjedan), opažene su prolazno povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, ne-HDL kolesterola i LDL kolesterola, a zatim su se vrijednosti snizile ispod početnih do sljedeće procjene u 8. tjednu. Ovo opažanje podudara se s mobilizacijom akumuliranih supstrata lipida iz zahvaćenog tkiva i opaženo je u prethodnim kliničkim ispitivanjima sebelipaze alfa. Nastavljena dugotrajna terapija sebelipazom alfa dovela je do poboljšanja profila lipida u serumu, uz srednju vrijednost promjena između početnih vrijednosti i onih u 144. tjednu u LDL kolesterolu, trigliceridima i ne-HDL kolesterolu od -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl odnosno -63,7 mg/dl, te srednju vrijednost postotka promjene od -31,2%, -19,1% odnosno -30,3%. Opažen je porast razina HDL kolesterola, uz srednju vrijednost povećanja od početka do 144. tjedna od 10,2 mg/dl i srednju vrijednost postotka povećanja od 39,7%.

#### Podaci o biopsiji jetre u djece i odrasloj populaciji

Biopsija jetre prihvaćen je standard za histološku procjenu aktivnosti bolesti jetre i fibroze, unatoč ograničenjima kao što su varijabilnost uzorkovanja, potencijalne komplikacije invazivne tehnike i subjektivno bodovanje.

Uzorke biopsije jetre 59 bolesnika uključenih u ispitivanja LAL-CL02 i LAL-CL06 procijenio je nezavisni patolog na centralnom mjestu ispitivanja, zaslijepljen za vremensku točku procjene i dodijeljeno liječenje. Histološke osobine uzoraka uzetih biopsijom bile su polukvantitativno procijenjene, a uključivale su stupanj fibroze po Ishaku, upalu u portalnom prostoru, upalu u lobularnom prostoru, makrovezikularnusteatozu i mikrovezikularnu steatozu. Kvantifikacija postotka steatoze, fibrogenih stanica, kolagena i makrofaga provedena je računalno potpomognutom morfometrijskom analizom.

Biopsije jetre bile su procjenjive na stupanj fibroze po Ishaku u 59 bolesnika na početku i 38 bolesnika u 12. mjesecu (što znači nakon 12 mjeseci izloženosti sebelipazi alfa). Rezultat na Ishakovoj ljestvici fibroze imalo je na početku i u 12. mjesecu 36 bolesnika.

Na početku ispitivanja, rezultat na Ishakovoj ljestvici fibroze bio je 0 (nema fibroze) u 3 od 59 bolesnika (5%), a 15 (25%) bolesnika imalo je rezultat 6, što pokazuje razvijenu ili uznapredovalu cirozu. Rezultati na Ishakovoj ljestvici fibroze poboljšali su se do 12. mjeseca kada je za 9 od 38 bolesnika (24%) taj rezultat bio 0, a 7 bolesnika (18%) imalo je rezultat 6. Sveukupno gledano, u 31 od 36 bolesnika (86,1%) rezultat za stupanj fibroze po Ishaku bio je u 12. mjesecu bolji ili se nije pogoršao. U 10 bolesnika (28%) zabilježeno je na Ishakovoj ljestvici fibroze smanjenje  $\geq 2$  boda od početka do 12. mjeseca, uključujući promjene od 2. do 0. stupnja, od 3. do 1. i 0. stupnja, od 5. do 0. stupnja (smanjenje  $> 3$  boda) i od 6. do 4. i 3. stupnja. Tih 10 bolesnika za koje se na Ishakovoj ljestvici stupnja fibroze pokazalo smanjenje  $\geq 2$  boda imalo je tijekom istog razdoblja znatna poboljšanja i u drugim procjenama u okviru ispitivanja, kao što je smanjenje vrijednosti ALT-a, LDL kolesterola, HDL kolesterola i ne-HDL kolesterola.

Na temelju kriterija prikladnosti, zbog uznapredovalije bolesti jetre na početku ispitivanja, većinom se očekivalo da će u ispitivanju LAL-CL06 više bolesnika imati cirozu i neizlječivu bolest nego u ispitivanju LAL-CL02. Nalazi biopsije jetre u ispitivanjima LAL-CL02 i LAL-CL06 bili su međusobno podudarni. U oba ispitivanja na početku je većina bolesnika imala mikrovezikularnu steatozu (57 od 59, 97%), uključujući 45 od 59 bolesnika (76%) s rezultatom 4 (ljestvica od 0 do 4, na kojoj je „teško“ definirano kao 4, što je ekvivalentno  $> 66\%$  obuhvaćenosti/zamjene hepatocita) kao što se i očekuje za podležeću bolest. Postotak bolesnika s teškom mikrovezikularnom steatozom

smanjio se u 12. mjesecu, s tim da je 17 od 38 bolesnika (45%) imalo > 66% obuhvaćenosti/zamjene hepatocita (rezultat 4).

### Pedijatrijska populacija

Osamdeset i osam (88) od 125 bolesnika (70%) koji su primali sebelipazu alfa tijekom kliničkih ispitivanja bili su u vrijeme primjene prve doze pedijatrijske i adolescentske dobi (od 1 mjeseca do 18 godina). Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

### Registar bolesnika s nedostatkom LAL-a

Medicinski i zdravstveni radnici potiču se na sudjelovanje i uključivanje svih bolesnika s dijagnozom nedostatka LAL-a u registar nedostatka LAL-a.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika sebelipaze alfa u djece i odraslih utvrđena je analizom populacijske farmakokinetike u 102 bolesnika s nedostatkom LAL-a koji su primali intravenske infuzije sebelipaze alfa u dozi od 1 mg/kg jednom svaki drugi tjedan u 4 klinička ispitivanja; LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 i LAL-CL06 (tablica 4).

Očekivani farmakokinetički parametri i parametri izloženosti sebelipazi alfa u kliničkim ispitivanjima navedeni su prema dobnim skupinama u tablici 4.

**Tablica 4: Srednja vrijednost (SD) očekivanih farmakokinetičkih parametara i parametara izloženosti nakon ponovljene primjene doze od 1 mg/kg sebelipaze alfa u bolesnika s nedostatkom LAL-a po dobnim skupinama**

| Parametar                        | Dob < 4 godine<br>(N = 5) | Dob od 4<br>do < 12 godina<br>(N = 32) | Dob od 12<br>do < 18 godina<br>(N = 34) | Dob ≥ 18 godina<br>(N = 31) |
|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| CL (l/h)                         | 17,2 (7,07)               | 22,8 (11,2)                            | 32,7 (10,8)                             | 37,6 (13,8)                 |
| Q (l/h)                          | 1,96 (0,963)              | 1,41 (0,633)                           | 1,61 (0,551)                            | 1,54 (0,594)                |
| V <sub>c</sub> (l)               | 2,06 (1,22)               | 2,72 (1,43)                            | 4,06 (2,01)                             | 6,01 (5,43)                 |
| V <sub>ss</sub> (l)              | 6,13 (1,22)               | 6,79 (1,43)                            | 8,13 (2,01)                             | 10,1 (5,43)                 |
| t <sub>1/2β</sub> (h)            | 1,88 (0,69)               | 2,71 (1,63)                            | 2,18 (1,28)                             | 2,24 (1,05)                 |
| AUC <sub>ss</sub><br>(ng × h/ml) | 521 (174)                 | 1410 (774)                             | 1610 (658)                              | 2060 (793)                  |
| C <sub>max,ss</sub> (ng/ml)      | 247 (80,6)                | 679 (370)                              | 786 (315)                               | 997 (367)                   |

Napomena: Procjene se temelje na podacima iz ispitivanja LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 i LAL-CL06. AUC<sub>ss</sub> = površina ispod krivulje koncentracije u serumu i vremena u stanju dinamičke ravnoteže; CL = klirens; C<sub>max,ss</sub> = maksimalna zabilježena koncentracija u serumu u stanju dinamičke ravnoteže; Q = periferni klirens; t<sub>1/2β</sub> = poluvijek terminalne eliminacije; V<sub>c</sub> = središnji volumen distribucije; V<sub>ss</sub> = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže

### Linearnost/nelinearnost

Zbog ograničenih podataka o izloženosti višim dozama ne može se donijeti zaključak o linearnosti farmakokinetike sebelipaze alfa. Nije opažena akumulacija lijeka nakon primjene doze od 1 mg/kg ili 3 mg/kg jednom svaki drugi tjedan, iako se opažanja za akumulaciju lijeka pri dozi od 3 mg/kg svaki drugi tjedan temelje na ograničenom broju bolesnika. Zbog relativno brzog klirensa lijeka ne očekuje se akumulacija lijeka nakon doziranja jednom tjedno.

### Posebne populacije

Tijekom kovarijantne analize modela populacijske farmakokinetike za sebelipazu alfa utvrđeno je da dob, spol i sazrijevanje enzima nisu značajno utjecali na klirens lijeka (CL) i središnji volumen distribucije (V<sub>c</sub>) sebelipaze alfa. Tjelesna težina i površina tijela su značajne kovarijance za klirens lijeka. Sebelipaza alfa nije ispitivana u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih.

Informacije o farmakokinetici sebelipaze alfa u nebjelačkih etničkih skupina su ograničene.

Sebelipaza alfa je protein i očekuje se njegova metabolička razgradnja hidrolizom peptida. Posljedično se ne očekuje utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku sebelipaze alfa. Nedostaju podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem jetre.

Smatra se da se putem bubrega sebelipaza alfa eliminira u manjoj mjeri. Nedostaju podaci o bolesnicima s oštećenjem bubrega.

### Imunogenost

Kao i u slučaju svih terapijskih proteina, postoji mogućnost za razvoj imunogenosti (vidjeti dio 4.8).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza u štakora i majmuna ili plodnosti, embriofetalnog, perinatalnog ili postnatalnog razvoja u štakora i kunića. Ispitivanja kronične toksičnosti u mladim makaki majmuna nisu pokazala toksičnost pri dozama do 3 puta većima od preporučenih doza za dojenčad i 10 puta većima od preporučenih doza u odraslih/djece. U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića nisu uočeni štetni učinci ni pri dozama najmanje 10 puta većima od doza preporučenih za odrasle/djecu, a ni u ispitivanjima plodnosti te perinatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pri dozama do 10 puta većima od doza preporučenih za odrasle/djecu.

Ispitivanja za procjenu mutagenog i kancerogenog potencijala sebelipaze alfa nisu provedena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev citrat  
citrarna kiselina hidrat  
albumin, ljudski, serumski  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorene bočice: 2 godine.

Nakon razrjeđivanja: Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni u trajanju do 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ili do 12 sati pri temperaturi ispod 25 °C.

S mikrobiološke točke gledišta, razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno to ne bi smjelo biti duže od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ili do 12 sati pri temperaturi ispod 25 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (tip I) sa silikoniziranim čepom od butilne gume i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom koja sadrži 10 ml koncentrata.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaka bočica KANUME namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. KANUMA se mora razrijediti 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju uz korištenje aseptične tehnike. Razrijeđenu otopinu bolesniku treba primijeniti pomoću infuzijskog seta koji slabo veže proteine, opremljenog ugrađenim filtrom od 0,2 µm koji slabo veže proteine, a ima površinu veću od 4,5 cm<sup>2</sup> (ovisno o dostupnosti) kako bi se izbjeglo začepljenje filtra.

### Priprema infuzije sebelipaze alfa

KANUMU treba pripremiti i primijeniti prema sljedećim uputama. Potrebno je koristiti aseptičnu tehniku.

- Potrebno je odrediti broj bočica koje treba razrijediti za infuziju na temelju težine bolesnika i propisane doze.
- Preporučuje se ostaviti bočice s KANUMOM da dosegnu temperaturu između 15 °C i 25 °C prije razrjeđivanja kako bi se mogućnost stvaranja proteinskih čestica sebelipaze alfa u otopini svela na najmanju moguću mjeru. Bočice se ne smiju ostaviti izvan hladnjaka duže od 24 sata prije razrjeđivanja za infuziju. Bočice se ne smiju zamrzavati, grijati, ili zagrijavati u mikrovalnoj pećnici te trebaju biti zaštićene od svjetlosti.
- Bočice se ne smiju tresti. Prije razrjeđivanja koncentrat u bočicama potrebno je vizualno pregledati; koncentrat treba biti bistar do blago opalescentan, bezbojan do blago obojen (žut). Budući da je lijek proteinskog sastava, moguća je lagana flokulacija koncentrata u bočici (npr. tanka prozirna vlakna) i to je prihvatljivo za primjenu.
- Nemojte primijeniti koncentrat ako je zamućen ili ako su u njemu prisutne strane čestice.
- Iz svake bočice treba polako izvući do 10 ml koncentrata i razrijediti s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju. Za preporučene ukupne volumene infuzija prema rasponu težine vidjeti tablicu 5. Otopinu treba nježno promiješati i ne tresti.

**Tablica 5: Preporučeni volumeni infuzije\***

| Raspon težine (kg) | Doza od 1 mg/kg              | Doza od 3 mg/kg              | Doza od 5 mg/kg**            |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                    | Ukupan volumen infuzije (ml) | Ukupan volumen infuzije (ml) | Ukupan volumen infuzije (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                          |

\* Volumen infuzije treba se temeljiti na propisanoj dozi i pripremiti tako da konačna koncentracija sebelipaze alfa bude 0,1 - 1,5 mg/ml.

**\*\*Za bolesnike s kliničkom slikom nedostatka LAL-a u prvih 6 mjeseci života koji ne postignu optimalan klinički odgovor uz dozu od 3 mg/kg.**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1033/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. kolovoza 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## - Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

## - Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije puštanja Kanume u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora postići dogovor s nacionalnim nadležnim tijelima oko sadržaja i oblika edukacijskih materijala, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski materijal ima za cilj potaknuti zdravstvene radnike da uključe bolesnike u prospektivni registar bolesti i kliničkog ishoda bolesnika s nedostatkom lizosomske kisele lipaze (LAL-a) za praćenje djelotvornosti i sigurnosti Kanume (Registar nedostatka LAL-a), posebno u pogledu reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, te utjecaja razvoja protutijela na lijek (ADA) na odgovor na lijek.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Kanuma na tržištu svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će primjenjivati Kanumu imaju pristup edukacijskom materijalu.

Edukacijski materijal za liječnike mora sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Upozorenje i mjere opreza o riziku od preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, ili razvoj ADA-a, s posebnim osvrtom na simptome, vrijeme do nastanka i težinu.
- Informacije o zbrinjavanju bolesnika s teškom reakcijom preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju.
- Pojednostosti o nadziranju mogućeg nastanka ADA-a nakon započinjanja liječenja Kanumom, posebice u bolesnika koji primaju Kanumu u kojih su se razvile klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili moguć gubitak kliničkog odgovora.
- Informaciju zdravstvenim radnicima da je odgovornost nositelja odobrenja osigurati test za nadzor bolesnika pozitivnih na ADA, uključujući i način potraživanja testa.
- Informaciju o pokrenutom Registru nedostatka LAL-a, uključujući važnost uključivanja bolesnika, također i onih koji se ne liječe Kanumom, te o načinima sudjelovanja.

## - Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Do datuma                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Registar nedostatka LAL-a:<br>Neintervencijski, multicentričan, prospektivni registar bolesti i kliničkog ishoda bolesnika s nedostatkom lizosomske kisele lipaze kako bi se bolje razumjela bolest, njezino napredovanje i bilo kakve pridružene komplikacije, kako bi se procijenila dugoročna djelotvornost (normalizacija funkcije jetre) i sigurnost Kanume (posebice reakcija preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju te mogućeg | Privremena izvješća očekuju se svake 2 godine.<br>Završno izvješće o ispitivanju |

|                                                                                         |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| utjecaja razvoja protutijela na lijek na odgovor na lijek) prema dogovorenom protokolu. | očekuje se u siječnju 2027. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

KANUMA 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
sebelipaza alfa

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml koncentrata sadrži 2 mg sebelipaze alfa. Jedna bočica sadrži 20 mg sebelipaze alfa u 10 ml otopine.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari:  
natrijev citrat  
citratna kiselina hidrat  
ljudski serumski albumin  
voda za injekcije  
Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica od 10 ml  
20 mg/10 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednokratnu primjenu.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.  
Nemojte tresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1033/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC {broj}

SN {broj}

NN {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA 10 ml**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

KANUMA 2 mg/ml sterilni koncentrat  
sebelipaza alfa  
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

20 mg/10 ml

**6. DRUGO**

Čuvati u hladnjaku  
Ne zamrzavati.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### KANUMA 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju sebelipaza alfa (sebelipase alfa)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu, koja se javila u Vas ili Vašeg djeteta, i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je KANUMA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati KANUMU
3. Kako se KANUMA daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati KANUMU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je KANUMA i za što se koristi**

KANUMA sadrži djelatnu tvar sebelipazu alfa. Sebelipaza alfa je slična prirodnom enzimu lizosomskoj kiseloj lipazi (LAL), koji tijelo koristi za razgradnju masnoća. Koristi se za liječenje bolesnika svih dobi s nedostatkom lizosomske kisele lipaze (nedostatak LAL-a).

Nedostatak LAL-a je genetska bolest koja dovodi do oštećenja jetre, visokih razina kolesterola u krvi i drugih komplikacija zbog nakupljanja određenih vrsta masnoća (kolesterolskih estera i triglicerida).

#### **Kako KANUMA djeluje**

Taj lijek je enzimska nadomjesna terapija. To znači da nadomješta LAL enzim koji u bolesnika s nedostatkom LAL-a nedostaje ili je oštećen. Ovaj lijek djeluje tako što smanjuje nakupljanje masnoća koje uzrokuje zdravstvene komplikacije, uključujući usporeni rast, oštećenje jetre i srčane probleme. Također se poboljšavaju razine masnoća u krvi, uključujući povišen LDL (loš kolesterol) i trigliceride.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primati KANUMU**

##### **Ne smijete primiti KANUMU**

- ako ste Vi ili Vaše dijete imali životno ugrožavajuću alergijsku reakciju na sebelipazu alfa, koja se ne može zbrinuti kada Vi ili Vaše dijete ponovno primite lijek, ili alergijsku reakciju na jaje ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

- Ako se Vi ili Vaše dijete liječite KANUMOM možete osjetiti nuspojave za vrijeme davanja lijeka ili u satima nakon infuzije (vidjeti dio 4). To je poznato kao reakcija na infuziju koja ponekad može biti teška i može uključivati alergijsku reakciju koja može biti životno opasna i zahtijeva medicinsko liječenje. Kada Vi ili Vaše dijete prvi put primite lijek KANUMA, liječnik Vas mora 1 sat nadzirati zbog moguće pojave znakova reakcije na infuziju. **Ako Vi ili Vaše dijete doživite tešku reakciju na infuziju poput ove, odmah potražite liječničku pomoć.** Ako Vi ili Vaše dijete razvijete reakciju na infuziju možda će se Vama ili Vašem

djetetu dati dodatni lijekovi za liječenje ili sprečavanje budućih reakcija. Ti lijekovi mogu uključivati antihistaminike, lijekove za snižavanje temperature i/ili kortikosteroide (vrsta protuupalnih lijekova).

Ako je reakcija na infuziju teška, Vaš će liječnik možda zaustaviti infuziju lijeka KANUMA i započeti odgovarajuće liječenje.

- Tijekom liječenja može doći do stvaranja proteina u krvi protiv lijeka KANUMA, koji se još nazivaju protutijela na lijek. Ako osjetite da je lijek KANUMA manje djelotvoran, obratite se liječniku.
- Ovaj lijek može sadržavati proteine jajeta. Ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na jaja ili ste prije imali alergiju na jaja, recite to svom liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti **Ne smijete primiti KANUMU**).

### **Drugi lijekovi i KANUMA**

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća**

Nema podataka o primjeni sebelipaze alfa u trudnica. Kao mjera opreza, ako ste trudni ne smijete primiti KANUMU.

### **Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se sebelipaza alfa u majčino mlijeko. Recite svom liječniku ako dojite ili planirate dojiti. Liječnik će Vam tada pomoći pri odluci da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom KANUMA, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist KANUME za majku.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

KANUMA može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Štetni događaji opaženi kod primjene sebelipaze alfa uključuju omaglice, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

### **KANUMA sadrži natrij**

Ovaj lijek, kada je razrijeđen 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju, za primjenu u venu, sadrži 33 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u preporučenoj dozi. To odgovara 1,7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Recite svom liječniku ako ste Vi ili Vaše dijete na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

## **3. Kako se KANUMA daje**

Doza koju ćete primiti Vi ili Vaše dijete temelji se na Vašoj tjelesnoj težini ili tjelesnoj težini Vašeg djeteta.

### **Dojenčad (u dobi < 6 mjeseci)**

Za bolesnike koji imaju znakove i simptome bolesti u dojenačkoj dobi preporučuje se početna doza od 1 mg/kg ili 3 mg/kg jednom tjedno. Može se razmotriti prilagodba doze ovisno o odgovoru Vašeg djeteta na liječenje.

### **Djeca i odrasli**

Preporučena doza je 1 mg po kg tjelesne težine jednom svaki drugi tjedan polaganim kapanjem u venu (drip). Ovisno o tome koliko dobro Vi ili Vaše dijete odgovarate na liječenje, mogu se razmotriti prilagodbe doze.

Svaka infuzija trajat će otprilike 1 do 2 sata. Nakon infuzije, liječnik ili medicinska sestra možda će Vas ili Vaše dijete nadzirati tijekom još jednog sata. Liječenje KANUMOM treba započeti u što je moguće ranijoj dobi, a lijek je namijenjen za dugotrajnu primjenu.

Vaš liječnik ili medicinska sestra dat će Vam KANUMU putem infuzije (drip) u venu. Lijek se mora razrijediti prije nego ga Vi ili Vaše dijete primite.

#### **4.      Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su uočene za vrijeme primanja lijeka ili kratko nakon toga (reakcije na infuziju). Najozbiljnije nuspojave mogu uključivati alergijsku reakciju (uočena vrlo često [može se javiti u više od 1 na 10 osoba] u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, ili često [može se javiti u do 1 na 10 osoba] u djece i odraslih) sa simptomima koji uključuju otežano disanje, ubrzano disanje, ubrzane otkucaje srca, nelagodu u prsnom košu, blago oticanje vjeđa, crvenilo očiju, curenje nosa, navale crvenila, koprivnjaču, svrbež, proljev, bljedilo, piskavo disanje, nisku razinu kisika u krvi, crvenilo kože i razdražljivost. **Ako Vi ili Vaše dijete osjetite simptome poput ovih, odmah potražite liječničku pomoć.** Ako Vi ili Vaše dijete razvijete reakciju na infuziju, možda će se Vama ili Vašem djetetu dati dodatni lijekovi za liječenje ili sprečavanje budućih reakcija. Ako je reakcija na infuziju teška, Vaš će liječnik možda zaustaviti infuziju KANUMU u venu i započeti odgovarajuće liječenje.

##### **Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba) zabilježene u dojenčadi (u dobi od 1 do 6 mjeseci):**

preosjetljivost (razdražljivost, uznemirenost, povraćanje, urtikarija, ekcem, svrbež, bljedilo i preosjetljivost na lijek), teške alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije)  
oticanje vjeđa  
brzi otkucaji srca  
otežano disanje  
proljev, povraćanje  
osip, uzdignuti osip  
vrućica  
smanjena količina kisika u krvi, povišen krvni tlak, ubrzano disanje, nastanak proteina u krvi

##### **Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u 1 na 10 ili više osoba) zabilježene u djece i adolescenata (u dobi od 4 do 18 godina) te odraslih:**

preosjetljivost (zimica, ekcem, oticanje grla, mučnina, svrbež i urtikarija)  
omaglica  
bol u želucu, proljev  
umor, vrućica

##### **Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba) zabilježene u djece i adolescenata (u dobi od 4 do 18 godina) te odraslih:**

teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)  
brzi otkucaji srca  
crvenilo kože, nizak krvni tlak  
nedostatak zraka  
nadutost  
osip, crvena otečena koža  
nelagoda u prsnom košu, reakcija na mjestu primjene infuzije

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece slične su onima u odraslih.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu koja se javila u Vas ili Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete

prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati KANUMU**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati. Nemojte tresti. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Preporučuje se razrijeđenu otopinu primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđena otopina može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili do 12 sati na temperaturi ispod 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što KANUMA sadrži**

- Djelatna tvar je sebelipaza alfa. Jedan ml koncentrata sadrži 2 mg sebelipaze alfa. Jedna bočica sadrži 20 mg sebelipaze alfa u 10 ml.
- Drugi sastojci su natrijev citrat (vidjeti dio 2 pod ‘KANUMA sadrži natrij’), citratna kiselina hidrat, ljudski serumski albumin i voda za injekcije.

### **Kako KANUMA izgleda i sadržaj pakiranja**

KANUMA je dostupna kao koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). To je bistra do blago zamućena, bezbojna do blago obojena otopina.

Veličina pakiranja: 1 bočica s 10 ml koncentrata.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

#### Proizvođač:

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5UA  
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Alexion Pharma Belgium

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

**България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

Alexion Pharma Nordics AB

Tlf: +46 0 8 557 727 50

**Deutschland**

Alexion Pharma Germany GmbH

Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

**España**

Alexion Pharma Spain, S.L.

Tel: +34 93 272 30 05

**France**

Alexion Pharma France SAS

Tél: +33 1 47 32 36 21

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

**Ísland**

Alexion Pharma Nordics AB

Sími: +46 0 8 557 727 50

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

Alexion Pharma Belgium

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

**Nederland**

Alexion Pharma Netherlands B.V.

Tel: +32 (0)2 548 36 67

**Norge**

Alexion Pharma Nordics AB

Tlf: +46 (0)8 557 727 50

**Österreich**

Alexion Pharma Austria GmbH

Tel: +41 44 457 40 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal

Tel: +34 93 272 30 05

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

Alexion Pharma Nordics AB

Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

**Κύπρος**  
Alexion Europe SAS  
Τηλ: +357 22490305

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

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

### **Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Svaka bočica KANUME namijenjena je samo za jednokratnu primjenu. KANUMA se mora razrijediti 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju uz korištenje aseptične tehnike. Razrijeđenu otopinu bolesniku treba primijeniti pomoću infuzijskog seta koji slabo veže proteine, opremljenog ugrađenim filtrom od 0,2 µm koji slabo veže proteine, a ima površinu veću od 4,5 cm<sup>2</sup> (ovisno o dostupnosti) kako bi se izbjeglo začepljenje filtra.

### Priprema infuzije sebelipaze alfa

KANUMU treba pripremiti i primijeniti prema sljedećim uputama. Potrebno je koristiti aseptičnu tehniku.

- Potrebno je odrediti broj bočica koje treba razrijediti za infuziju na temelju težine bolesnika i propisane doze.
- Preporučuje se ostaviti bočice s KANUMOM da dosegnu temperaturu između 15 °C i 25 °C prije razrijeđivanja kako bi se mogućnost stvaranja proteinskih čestica sebelipaze alfa u otopini svela na najmanju moguću mjeru. Bočice se ne smiju ostaviti izvan hladnjaka duže od 24 sata prije razrijeđivanja za infuziju. Bočice se ne smiju zamrzavati, grijati, ili zagrijavati u mikrovalnoj pećnici te trebaju biti zaštićene od svjetlosti.
- Bočice se ne smiju tresti. Prije razrijeđivanja koncentrat u bočicama potrebno je vizualno pregledati; koncentrat treba biti bistar do blago opalescentan, bezbojan do blago obojen (žut). Budući da je lijek proteinskog sastava, moguća je lagana flokulacija koncentrata u bočici (npr. tanka prozirna vlakna) i to je prihvatljivo za primjenu.
- Nemojte primijeniti koncentrat ako je zamućen ili ako su u njemu prisutne strane čestice.
- Iz svake bočice treba polako izvući do 10 ml koncentrata i razrijediti s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju. Za preporučene ukupne volumene infuzija prema rasponu težine vidjeti tablicu 1. Otopinu treba nježno promiješati i ne tresti.

**Tablica 1: Preporučeni volumeni infuzije\***

| Raspon težine (kg) | Doza od 1 mg/kg              | Doza od 3 mg/kg              | Doza od 5 mg/kg**            |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                    | Ukupan volumen infuzije (ml) | Ukupan volumen infuzije (ml) | Ukupan volumen infuzije (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 |

\* Volumen infuzije treba se temeljiti na propisanoj dozi i pripremiti tako da konačna koncentracija sebelipaze alfa bude 0,1 - 1,5 mg/ml.

\*\* Za bolesnike s kliničkom slikom nedostatka LAL-a u prvih 6 mjeseci života koji ne postignu optimalan klinički odgovor uz dozu od 3 mg/kg.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.