

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

KANUMA 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg szebelipáz-alfát* (sebelipase alfa) tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

20 mg szebelipáz-alfát tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

*Transzgenikus *Gallus*-fajok tojásainak fehérjéjében, rekombináns DNS (rDNS) technológiával előállított.

Ismert hatású segédanyag

33 mg nátriumot tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta-enyhén opálos, színtelen-halvány színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A KANUMA lysosomal savas lipáz- (lysosomal acid lipase, LAL) hiányban szenvedő betegek hosszú távú enzimpótló terápiájára (enzyme replacement therapy, ERT) javallott, életkortól függetlenül.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A KANUMA-kezelést tapasztalt egészségügyi szakembernek kell felügyelnie, aki jártas a LAL-hiányban, illetve egyéb anyagcserezavarban vagy krónikus májbetegségben szenvedő betegek kezelésében. A KANUMA-t csak képzett egészségügyi szakember adhatja be, aki képes kezelni az orvosi vészhelyzeteket.

Adagolás

A LAL-hiány diagnosztizálása után fontos a kezelés mielőbbi megkezdése.

A megelőző intézkedésekre és a túlérzékenységi reakciók ellenőrzésére vonatkozó utasításokat lásd a 4.4 pontban. Ha előfordult túlérzékenységi reakció, megfontolandó az ellátási protokoll szerinti megfelelő előzetes kezelés alkalmazása (lásd 4.4 pont).

6 hónapos kor alatt jelentkező, gyorsan progrediáló LAL-hiányban szenvedő betegek

Gyorsan progrediáló LAL-hiányban szenvedő csecsemők (< 6 hónapos kor) ajánlott kezdő dózisa a beteg klinikai állapotától függően vagy 1 mg/ttkg vagy 3 mg/ttkg hetente egyszer intravénás infúzióban beadva. A nagyobb, 3 mg/ttkg-os kezdődózis alkalmazása a betegség súlyosságától és gyors progressziójától függően megfontolandó.

A dózisznövelés a klinikai és biokémiai kritériumokra adott szuboptimális választól függően megfontolandó, beleértve például a gyenge növekedést (különösen a felkar közepének kerülete), romló biokémiai markereket (pl. máj transzaminázok, ferritin, C-reaktív protein és véralvadási paraméterek), tartós vagy romló organomegáliát, a társuló fertőzések nagyobb gyakoriságát, illetve egyéb tünetek tartós romlását (pl. emésztőrendszeri tünetek):

- 3 mg/ttkg-ra történő dózisznövelést kell fontolóra venni szuboptimális klinikai válasz esetén;
- további legfeljebb 5 mg/ttkg-ra történő dózisemelést kell fontolóra venni tartós szuboptimális klinikai válasz esetén.

További dózismódosítások, mint a dózis csökkentése vagy az adagolási intervallum meghosszabbítása egyéni alapon elvégezhető a terápiás célok elérése és fenntartása alapján. Klinikai vizsgálatokban a hetente egyszer 0,35 és 5 mg/ttkg közötti dózistartományt értékelték, egy beteg kapott nagyobb, 7,5 mg/ttkg dózist hetente egyszer. A 7,5 mg/ttkg-nál nagyobb dózisokat nem vizsgálták.

LAL-hiányban szenvedő gyermekek és serdülők, és felnőtt betegek

Olyan gyermekek és serdülők és felnőttek esetében, akiknél nem 6 hónapos koruk előtt jelentkezik a gyorsan progrediáló LAL-hiány, az ajánlott dózis 1 mg/ttkg intravénás infúzió formájában, kéthetente egyszer beadva. A klinikai biokémiai kritériumokra adott szuboptimális válasz, köztük pl. a gyenge növekedés, a tartós vagy romló biokémiai markerek, pl. a májkárosodásra utaló paraméterek (glutámát-piruvát-transzamináz, GPT; glutámát-oxálacetát-transzamináz, GOT), a lipid metabolizmus paraméterei (összcholeszterinszint, LDL-choleszterinszint, HDL-choleszterinszint, trigliceridszint), a tartós vagy romló organomegalia, illetve az egyéb tünetek (pl. emésztőrendszeri tünetek) folyamatos rosszabbodása alapján megfontolandó a minden második héten egyszer adott 3 mg/ttkg-ra történő dózisznövelés.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A szebelipáz-alfa farmakokinetikájáról és farmakodinámiájáról jelenleg rendelkezésre álló ismeretek alapján vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A szebelipáz-alfa farmakokinetikájáról és farmakodinámiájáról jelenleg rendelkezésre álló ismeretek alapján májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Idősek (≥ 65 évesek)

A szebelipáz-alfa biztonságosságát és hatásosságát 65 évesnél idősebb betegeken nem értékelték, ezért e betegeknél alternatív adagolási rend nem javasolható (lásd 5.1 pont).

Túlsúlyos betegek

A szebelipáz-alfa biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták mélyrehatóan túlsúlyos betegeknél, ezért jelenleg e betegek számára nincs másik ajánlható adagolási rend.

Gyermekek és serdülők

A kezelőorvos dönti el, hogy alkalmazza-e a szebelipáz-alfát olyan csecsemőknél, akiknél bizonyítottan többszervi elégtelenség áll fent.

Az alkalmazás módja

A KANUMA kizárólag intravénásan (i.v.) alkalmazható.

Az infúzió teljes térfogatát körülbelül 2 óra alatt kell beadni. Az 1 mg/ttkg dózist kapó betegeknél a beteg toleranciájának megállapítását követően megfontolható az infúzió 1 óra alatti beadása. (Az

infúzió ajánlott térfogatát lásd a 6.6 pontban.) A dózis emelése esetén az infúzió beadásának időtartama meghosszabbítható.

A KANUMA-t 0,2 µm-es szűrőn át kell beadni (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, tojással vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni életveszélyes túlérzékenység (anaphylaxiás reakció), ha a készítmény ismételt beadásával való próbálkozások sikertelenek (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenységi reakciók, többek között anaphylaxia

A szebelipáz-alfával kezelt betegek esetében beszámoltak túlérzékenységi reakciókról, többek között anaphylaxiáról, lásd 4.8 pont. Ezért a szebelipáz-alfa beadásakor azonnal rendelkezésre kell állnia megfelelő orvosi segítségnek. Ha súlyos reakció lép fel, azonnal le kell állítani a szebelipáz-alfa infúziót, és megfelelő orvosi kezelést kell megkezdeni. Súlyos reakciót követően mérlegelni kell a szebelipáz-alfa ismételt alkalmazásának kockázatait és előnyeit.

Az első szebelipáz-alfa infúzió (beleértve a dózisznövelés utáni első infúziót is) beadása után 1 órán keresztül megfigyelés alatt kell tartani a betegeket az anafilaxiás reakció vagy a súlyos túlérzékenységi reakció jeleinek és tüneteinek monitorozása érdekében.

A túlérzékenységi reakciók kezelésének részét képezheti az infúzió beadásának átmeneti szüneteltetése, az infúzió sebességének csökkentése és/vagy antihisztaminok, lázcsillapítók és/vagy kortikoszteroidok adása. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban allergiás reakció lépett fel az infúzió beadása alatt, óvatosan kell eljárni az ismételt alkalmazásakor. A szüneteltetést követően az infúzió kisebb sebességgel folytatható, majd a toleranciától függően növelhető a sebesség. A lázcsillapítókkal és/vagy antihisztaminokkal végzett előzetes kezelés megakadályozhatja a további reakciókat olyan esetekben, amikor tüneti kezelésre volt szükség.

Súlyos infúziós reakció, illetve a hatás megszűnése vagy csökkenése esetén meg kell vizsgálni a betegeket, hogy vannak-e bennük antitestek.

Ez a gyógyszer nyomokban tojásfehérjét tartalmazhat. A tojásra ismert allergiás betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból (lásd 4.3 pont).

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérjénél, fennáll az immunogenitás lehetősége. A szebelipáz-alfa klinikai programban a betegeket rutinszerűen tesztelték szebelipáz-alfa elleni gyógyszerellenes antitestekre (anti-drug antibodies, ADA) a szebelipáz-alfa immunogenitási potenciáljának meghatározása érdekében. Azokat a betegeket, akiknek pozitív volt az ADA-tesztjük, tesztelték gátló antitest-aktivitásra is. Klinikai vizsgálatokban a gátló aktivitás jelenlétét egyes kiindulás utáni időpontokban észlelték (lásd 4.8 pont). Összességében nem vonható le következtetés az ADA-k/NAbs kialakulása és a társuló túlérzékenységi reakciók vagy szuboptimális klinikai válasz közti kapcsolatról.

Klinikai vizsgálatokban 3 olyan betegnél, aki homozigóta volt a lipáz A, a lizoszomális sav [lysosomal acid - LIPA] és a koleszterin 25-hidroxiláz gén mindkét allélját érintő delécióra, a szuboptimális klinikai válaszhoz társuló gátló antitest-aktivitás alakult ki. Ezek a betegek vagy önmagában, vagy haemopoetikus őssejt-transzplantációval (HSCT) vagy csontvelő-transzplantációval együtt alkalmazott immunmoduláns terápián estek át, amely a szebelipáz-alfára adott jobb klinikai választ eredményezett.

Segédanyagok

A készítmény 33 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,7%-ának felnőtteknél. 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióban alkalmazandó (lásd 6.6 pont), amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Mivel a szebelipáz-alfa rekombináns humán fehérje, nem valószínű, hogy részt venne a citokróm P450 által mediált vagy más gyógyszerkölsönhatásokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szebelipáz-alfa terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek, vagy csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A szebelipáz-alfa alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre adatok szoptató nők bevonásával végzett vizsgálatokból. Nem ismert, hogy a szebelipáz-alfa kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A szebelipáz-alfa alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A szebelipáz-alfa termékenységre gyakorolt hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Állatkísérletek során nem igazoltak csökkent termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KANUMA kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A szebelipáz-alfa alkalmazása során szédülésről számoltak be mint nemkívánatos eseményről, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az alább ismertetett adatok klinikai vizsgálatokban 125 beteg szebelipáz-alfa-expozícióját tükrözik (lásd 5.1 pont), a minden második héten 0,35 mg/ttkg és a hetente egyszer alkalmazott 7,5 mg/ttkg közötti dózistartományban, a kezelés időtartama 1 nap és 60,5 hónap (5 év) között volt.

A klinikai vizsgálatokba bevont 106 gyermek és felnőtt közül 102 (96,2%) kapott szebelipáz-alfát kéthetente egyszer 1 mg/ttkg adagolási rend szerint, az expozíció medián időtartama 33 hónap

(6, 59 hónap) volt. A klinikai vizsgálatokba bevont 19 csecsemő expozíciójának medián időtartama 35,5 hónap volt (1 naptól 60 hónapig).

Klinikai vizsgálatok során a legsúlyosabb mellékhatások az anaphylaxiának megfelelő jelek és tünetek voltak, amelyeket a betegek 4%-ánál észleltek. Ezek a jelek és tünetek többek között az alábbiak voltak: mellkasi diszkomfort, kötőhártya-hyperaemia, dyspnoe, hyperaemia, szemhéjoedema, orrfolyás, súlyos respiratoricus distressz, tachycardia, tachypnoe, ingerlékenység, kipirulás, viszketés, csalánkiütés, sípoló légzés, hypoxia, sápadtság és hasmenés.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat adatai azokat a mellékhatásokat ismertetik, amelyeket a klinikai vizsgálatok során szebelipáz-alfa-kezelésben részesült csecsemőknél tapasztaltak. A 2. táblázat adatai azokat a mellékhatásokat ismertetik, amelyeket a klinikai vizsgálatok során szebelipáz-alfa-kezelésben részesült gyermekeknél és serdülőknél és felnőtteknél tapasztaltak.

A mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriságok meghatározása az alábbiak szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A szebelipáz-alfa-kezelésben részesülő csecsemőknél jelentett mellékhatások (N=19 beteg)

MedDRA szervrendszerosztály	MedDRA által preferált kifejezés	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység ^a Anaphylaxiás reakció ^b	Nagyon gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szemhéjoedema	Nagyon gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Respiratoricus distressz	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás Hasmenés	Nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés Maculopapulosus bőrkiütés	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz Hyperthermia	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyógyszerspecifikus antitest jelenléte Emelkedett testhőmérséklet Csökkent oxigénszaturáció Emelkedett vérnyomás Emelkedett pulzus Emelkedett légzésszám	Nagyon gyakori

^a Ide tartozhat: ingerlékenység, nyugtalanság, hányás, csalánkiütés, ekcéma, viszketés, sápadtság és gyógyszer-túlérzékenység.

^b Klinikai vizsgálatokban kezelt 3 csecsemőnél fordult elő. A preferált „anaphylaxiás reakció” kifejezés alapján és az anaphylaxisnak megfelelő jelek/tünetek azonosítására szolgáló Sampson-kritériumok alkalmazásával.

2. táblázat: A szebelipáz-alfa-kezelésben részesülő gyermekeknél és serdülőknél és felnőtteknél jelentett mellékhatások (N = 106 beteg)

MedDRA szervrendszerosztály	MedDRA által preferált kifejezés	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és	Túlérzékenység ^b	Nagyon gyakori

tünetek	Anaphylaxiás reakció ^a	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Nagyon gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hyperaemia Hypotonia	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoe	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom Hasmenés	Nagyon gyakori
	Haspuffadás	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés Papulosus kiütés	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság Láz	Nagyon gyakori
	Mellkasi diszkomfort Reakció az infúzió beadásának helyén ^c	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett testhőmérséklet	Gyakori

^a Klinikai vizsgálatokban kezelt 2 betegnél fordult elő. A preferált „anaphylaxiás reakció” kifejezés alapján és az anaphylaxisnak megfelelő jelek/tünetek azonosítására szolgáló Sampson-kritériumok alkalmazásával.

^b Ide tartozhat: hidegrázás, ekcéma, gégeoedema, hányinger, bőrkiütés, csalánkiütés.

^c Ide tartozik: Extravasatio az infúzió beadásának helyén, fájdalom az infúzió beadásának helyén és csalánkiütés az infúzió beadásának helyén.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenység

A klinikai vizsgálatok során szebelipáz-alfával kezelt 125 beteg közül öt (4%) tapasztalt anaphylaxiának megfelelő súlyos jeleket és tüneteket a szebelipáz-alfára; életkor szerint lebontva 19 csecsemőből 3 (16%), 106 gyermekből és felnőttből pedig 2 (2%). Anaphylaxia az infúzió beadása közben és akár a kezelés megkezdése után 1 évvel is előfordult.

A klinikai vizsgálatok során szebelipáz-alfával kezelt 125 beteg közül 59 (47%) – köztük 19-ből 13 (68%) csecsemő, illetve 106-ból 46 (43%) gyermek és felnőtt – tapasztalt legalább 1 túlérzékenységi reakciót (olyan validált, előre meghatározott kifejezések közül választva, amelyeket az esetleges túlérzékenységi reakciók azonosítása céljából csoportosítottak). A túlérzékenységi reakciónak megfelelő vagy azzal esetlegesen összefüggésben álló jelek és tünetek, amelyek legalább két betegnél előfordultak, többek között a következők voltak: hasi fájdalom, nyugtalanság, hörgőgörcs, hidegrázás, hasmenés, szemhéjoedema, ekcéma, arcoedema, hypertonia, ingerlékenység, gégeoedema, szájduzzanat, hányinger, oedema, sápadtság, viszketés, láz/emelkedett testhőmérséklet, bőrkiütés, tachycardia, csalánkiütés és hányás. A reakciók többsége az infúzió beadása alatt vagy az infúzió beadását követő 4 órán belül jelentkezett.

Átmeneti hyperlipidaemia

Ismert hatásmechanizmusának megfelelően, a kezelés elkezdését követően a keringő koleszterin és triglicerid szintjeinek tünetmentes emelkedését figyelték meg. Ezek az emelkedések általában a kezelés első 2–4 hetében jelentkeztek, majd további 8 héten belül mérséklődtek. Lásd 5.1 pont.

Immunogenitás

Fennáll az immunogenitás lehetősége (lásd 4.4 pont). A betegeknél gyógyszer elleni antitestek (anti-drug antibodies, ADA) alakultak ki a szebelipáz-alfa ellen. A gyermekekkel és felnőttekkel

összehasonlítva az ADA-pozitivitás nagyobb mértékű előfordulását figyelték meg a csecsemő betegcsoportban (10/19 beteg).

A klinikai vizsgálatokba bevont LAL-hiányban szenvedő 125 beteg közül 19/125 (15,0%) beteget teszteltek gyógyszer elleni antitestekre pozitívnak a szebelipáz-alfával végzett kezelés megkezdése után valamely időpontban (9 gyermek és felnőtt beteg, illetve 10 csecsemő). A LAL-hiányban szenvedő gyermek és felnőtt betegeknek az ADA-pozitivitás átmeneti volt, általában alacsony ADA-titerekre számoltak be. Az ADA-pozitivitás tartósságát figyelték meg mind a 10 csecsemőnél, és a magas ADA-titer fennmaradását figyelték meg a 10 csecsemőből 3-nál. A 19 betegből 11 (58%) gátolóantitest-aktivitás (NAb) jelenlétét is mutatta valamely kiindulás utáni időpontban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatok során a szebelipáz-alfa heti egyszer 7,5 mg/ttkg-ig terjedő dózisait vizsgálták, és semmilyen jellegzetes jelet vagy tünetet nem észleltek nagyobb dózisok alkalmazását követően. A mellékhatások kezelését lásd a 4.4 és 4.8 pontokban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek; ATC kód: A16AB14

A lysosomal savas lipáz (LAL) hiánya

A LAL-hiány jelentős morbiditással és mortalitással járó ritka betegség, amely a csecsemőkortól egészen a felnőttkorig sújtja a betegeket. A csecsemőknél mutatózó LAL-hiány orvosi vészhelyzet, néhány hét alatt lezajló, gyors betegségprogresszióval, amely jellemzően az élet első 6 hónapjában fatális. A LAL-hiány autoszomális recesszív, lizoszomális tárolási betegség, amelyet a lysosomal savas lipáz (LAL) enzim aktivitásának jelentős csökkenését vagy megszűnését okozó genetikai defektus jellemez.

A csökkent LAL-enzim-aktivitás következményeként a lizoszómákban felhalmozódnak a koleszterin-észterek és a trigliceridek különböző sejtpopulációkban, szervekben és szervrendszerekben, többek között a májsejtekben és a makrofágokban. A májban ez az akkumuláció hepatomegaliához, a máj megnövekedett zsírtartalmához és transzaminázszint-emelkedéshez vezet a krónikus májkárosodás, továbbá a fibrosisba, cirrhosisba, illetve a végstádiumú májbetegség szövödményeibe torkolló progresszió jeleként. A lépben a LAL-hiány lépnyagobbodást, anaemiát és thrombocytopeniát okoz. A bélfalban fennálló lipidfelhalmozódás malabsorptióhoz és növekedési zavarhoz vezet. Gyakori az emelkedett alacsony denzitású lipoprotein-koleszterin- (LDL-C) és trigliceridszintekkel, valamint csökkent nagy denzitású lipoprotein-koleszterin- (HDL-C) szintekkel járó dyslipidaemia, amelyet a máj megnövekedett zsírtartalma és emelkedett transzaminázszintek kísérnek. LAL-hiányban szenvedő betegeknek a májbetegségen kívül a cardiovascularis betegségek, valamint a felgyorsult atherosclerosis kockázata is fokozott.

Hatásmechanizmus

A szebelipáz-alfa rekombináns, humán lysosomal savas lipáz (rhLAL).

A szebelipáz-alfa a fehérjén expresszáldó glikánmolekulákon keresztül kötődik a sejtfelszíni receptorokhoz, majd lizoszómákba internalizálódik. A lizoszómákban a szebelipáz-alfa katalizálja a koleszterin-észterek és trigliceridek hidrolízisét szabad koleszterinné, glicerinné és szabad zsírsavakká. A LAL-enzim aktivitásának pótlása következtében csökken a máj zsírtartalma és a transzaminázok szintje, lehetővé válik a koleszterin-észterek és a trigliceridek metabolizmusa a lizoszómában, csökkentve ezzel az LDL-C és a nem-HDL-C és a trigliceridek szintjeit, illetve növelve a HDL-C szintjét. A növekedés javulása a bélben található szubsztrátok csökkenésének következménye.

Klinikai vizsgálatok

LAL-hiányban szenvedő csecsemők

LAL-CL03 vizsgálat

A LAL-CL03 a szebelipáz-alfa többközpontú, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálata volt, amelybe 9, 24 hónaposnál fiatalabb, igazoltan LAL-hiányban és növekedési zavarban szenvedő beteget vontak be, akiknél a betegség a 6 hónapos életkor előtt kezdődött. A betegeknek gyorsan progrediáló májbetegségük és súlyos hepatosplenomegáliájuk is volt. A betegek medián életkora az adagolás megkezdésekor 3 hónap volt (tartomány = 1–6 hónap). A szebelipáz-alfával történt expozíció medián időtartama betegenként 55,6 hónap volt (tartomány = 1 nap–60 hónap). A betegek az első 2 hétben hetente egyszer 0,35 mg/ttkg, ezután pedig hetente egyszer 1 mg/ttkg szebelipáz-alfát kaptak. A hetente egyszer 1 mg/ttkg-os kezdeti dózist a klinikai válasz alapján legkorábban 1, legkésőbb 20 hónap múlva hetente egyszer 3 mg/ttkg-ra emelték 6 betegnél. E 6 beteg közül kettőnél ezt követően volt egy további dóziszemelés, hetente egyszer 5 mg/ttkg-ra a vizsgálati tervben megengedettek szerint.

A hatásosságot úgy értékelték, hogy összehasonlították a LAL-CL03 vizsgálatban szebelipáz-alfával kezelt, a 12 hónapos kort megért betegek túlélési arányát egy hasonló klinikai jellemzőkkel rendelkező, kezeletlen LAL-hiányban szenvedő csecsemőkből álló historikus kohorszával. A LAL-CL03 vizsgálatban a szebelipáz-alfával kezelt 9 csecsemő közül 6 érte meg a 12 hónapos kort (67% 12 hónapos túlélés, 95%-os CI: 30–93%). A 48 hónapos korig tartó kezelés során 1 további beteg halt meg 15 hónapos korában. A historikus kohorszban 21-ből 0 csecsemő érte meg a 8 hónapos kort (0% 12 hónapos túlélés, 95%-os CI: 0–16%).

A szebelipáz-alfa a GPT-/GOT-szintek javulását (ami a májkárosodás mértékének csökkenését jelzi), valamint a testtömeg-gyarapodás javulását eredményezte. A javulást a kezelés első néhány hetében figyelték meg, és a vizsgálat végéig megmaradt. A kiindulástól a 240. hétig (60. hónap) a GPT szintjének átlagos csökkenése -43,5 U/l, a GOT szinté -45,25 U/l volt. A kiindulástól a 240. hétig az átlagos életkornak megfelelő testtömeg percentilis 12,74%-ról 43,17%-ra javult, és az átlagos szérumban albuminszint 26,9 g/l-ről 31,98 g/l-re emelkedett. A dózis heti egyszeri 3 mg/ttkg-ra emelése további javulást hozott a testtömeg-gyarapodás, a lymphadenopathia és a szérumban albumin tekintetében.

LAL-CL08 vizsgálat

A LAL-CL08 a szebelipáz-alfa többközpontú, nyílt elrendezésű vizsgálata volt, amelyet 10, ≤8 hónapos életkorú csecsemőnél végeztek, akiknél gyorsan progrediáló és sürgős beavatkozást igénylő LAL-hiányt igazoltak, beleértve, de nem kizárólagosan a jelentős haspuffadást és hepatomegáliát, a növekedés elmaradását, véralvadási zavart és a súlyos anaemiát, és/vagy akiknek gyorsan progrediáló LAL-hiánnyal diagnosztizált testvére volt.

A vizsgált betegek medián életkora az első szebelipáz-alfa infúzió idején 3 hónap volt (tartomány: 0,5–4 hónap). Nyolc beteg (80%) fejezte be a vizsgálatot. Az expozíció medián időtartama 34 hónap volt (tartomány: 1–37 hónap). Két beteget (20%) korai befejezőnek tekintettek halálozás miatt. Mind a 10 beteg hetente egyszer 1 mg/ttkg kezdő dózist kapott. A 9 beteg, aki túlélte a 4. hetet, hetente egyszer 3 mg/ttkg-ra történő dóziszemelésben részesült, és e betegek közül 7 azt követően hetente egyszer 5 mg/ttkg-ra történő dóziszemelésben részesült a vizsgálati terv által megengedettek

szerint. Egy betegnél emelték tovább a dózist hetente egyszer 7,5 mg/ttkg-ra. Két betegnél ezt követően csökkentették az adagot, amelyre sikeres transzplantációs eljárást követően került sor; egy betegnél csontvelő-átültetést, a másikonál HSCT-t végeztek. A 12, 18, 24 és 36 hónapos életkort megérő betegek aránya (95%-os konfidencia-intervallum [CI]) rendre 90% (55,5%, 99,7%), 80% (44,4%, 97,5%), 80% (44,4%, 97,5%) és 75% (34,9%, 96,8%) volt. A vizsgálat befejezésekor két beteg volt <36 hónapos, és kizárták őket a 36. havi túlélés elemzéséből. A teljes vizsgálati populációban megfigyelték a GOT, a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) és az összbilirubinszint csökkenését, illetve a szérum albuminszint növekedését; a kiindulástól az utolsó értékelésig a medián változás sorrendben -34,5 E/l, -66,67 NE/l, -63,64 µmol/l, illetve 33,33 g/l volt.

A testmagasság és a testtömeg fokozatosan növekedett. A testmagasságnak megfelelő testtömeg Z-pontszámainak medián változása a kiindulási értékhez képest a 4. hétig csökkent. A 24. héttől kezdve következetes javulás volt. A 144. héten a testmagasságnak megfelelő testtömeg Z-pontszámának medián változása (tartomány) a kiinduláshoz képest 3,07 (-1,0, 5,3) volt.

LAL-hiányban szenvedő gyermekek és felnőttek

LAL-CL02 vizsgálat

A LAL-CL02 vizsgálat többközpontú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amelybe 66, LAL-hiányban szenvedő gyermeket és felnőttet vontak be. A betegeket két csoportba randomizálták, az egyik csoport 1 mg/ttkg-os dózisban szebelipáz-alfát (n = 36), a másik csoport pedig placebót kapott (n=30) kéthetente egyszer, 20. héten át a kettős vak szakaszban. A randomizáció idején a betegek átlagos életkora 16,5 év volt, tartomány: 4–58 év volt (36% 12 éven aluli és 71% 18 éven aluli volt). A vizsgálatba való belépés feltétele volt, hogy a betegek GPT-szintje a normálérték felső határának (upper limit of normal, ULN) legalább 1,5-szerese legyen. A betegek többségénél (58%) az LDL-koleszterinszintje 190 mg/dl feletti volt a vizsgálatba való belépéskor, és a 190 mg/dl feletti LDL-koleszterinszintű betegek 24%-a lipidszintcsökkentő gyógyszereket alkalmazott. Annál a 32 betegnél, akikenél májbiopsziát végeztek a vizsgálatba való belépéskor, az esetek 100%-ában fibrosis, 31%-ánál pedig cirrhosis volt kimutatható. A biopsziával igazolt cirrhotikus betegek életkora 4–21 év volt.

Az alábbi végpontokat vizsgálták: az GPT-szint normalizálódása, az LDL-koleszterinszint csökkenése, a nem-HDL-koleszterinszint csökkenése, az GOT-szint normalizálódása, a trigliceridszint csökkenése, a HDL-koleszterinszint növekedése, a máj zsírtartalmának multi-echo gradiens-echo mágnesrezonanciás képalkotó eljárással (MEGE-MRI) meghatározott csökkenése, valamint a zsírmáj morfológiájával meghatározott javulása.

A szebelipáz-alfával kezelt csoportban számos végpont tekintetében statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a placebocsoporthoz képest a vizsgálat 20 hetes kettős vak szakaszának végére, amint az a 3. táblázatban látható. Az GPT-szint átlagértékének abszolút csökkenése -57,9 U/l (-53%) volt a szebelipáz-alfával kezelt csoportban, míg a placebocsoportban ez az érték -6,7 U/l (-6%) volt.

3. táblázat: A LAL-CL02 vizsgálat elsődleges és másodlagos hatásossági végpontjai

Végpont	Szebelipáz- alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	P-érték ^d
Elsődleges végpont			
A GPT-szint normalizálódása ^a	31%	7%	0,0271
Másodlagos végpontok			
LDL-koleszterin, átlagos %-os változás a kiinduláshoz képest	-28%	-6%	< 0,0001
Nem-HDL-koleszterin, átlagos %-os változás a kiinduláshoz képest	-28%	-7%	< 0,0001
A GOT-szint normalizálódása ^b	42%	3%	0,0003

3. táblázat: A LAL-CL02 vizsgálat elsődleges és másodlagos hatásossági végpontjai

Végpont	Szebelipáz- alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	P-érték ^d
Trigliceridek, átlagos %-os változás a kiinduláshoz képest	-25%	-11%	0,0375
HDL-koleszterin, átlagos %-os változás a kiinduláshoz képest	20%	-0,3%	< 0,0001
A máj zsírtartalma ^c , átlagos %-os változás a kiinduláshoz képest	-32%	-4%	< 0,0001

^a Azon betegek aránya, akik elérték a normál, vagyis meghatározás szerint (életkortól és nemtől függően) a 34 vagy 43 U/l-es szintet.

^b Azon betegek aránya, akik elérték a normál, vagyis meghatározás szerint (életkortól és nemtől függően) a 34–59 U/l-es szintet. Olyan betegeknél értékelték, akinél a kiindulási érték rendellenes volt (n = 36 a szebelipáz-alfa csoportban; n = 29 a placebocsoportban).

^c Olyan betegeknél értékelték, akiknél MEGE-MRI vizsgálatot végeztek (n = 32 a szebelipáz-alfa csoportban; n = 25 a placebocsoportban).

^d A p-értékeket Fisher-féle egzakt próbával számolták a normalizációs végpontok, és Wilcoxon-féle rangösszeg próbával az összes többi végpont esetében.

A kiinduláskor, valamint a 20 héten vett májbiopsziás mintapárok a betegek egy alcsoportjában (n = 26) álltak rendelkezésre. Azoknál a betegeknél, akiknél rendelkezésre álltak májbiopsziás mintapárok, a morфомetriás mérések alapján a szebelipáz-alfával kezelt betegek 63%-ánál (16-ból 10-nél) javult a steatosis hepatis (legalább ≥ 5%-os csökkenés), míg a placebocsoportban ez az arány 40% (10-ből 4) volt. A különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

Nyílt elrendezésű szakasz

Azok a betegek, akik részt vettek a LAL-CL02 vizsgálatban, jogosultak voltak a kezelés folytatására a vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszaiban. 66 beteg lépett be az első nyílt elrendezésű szakaszba (legfeljebb 130 hét), és kapott hetente egyszer 1 mg/ttkg-os szebelipáz-alfa dózist. Azoknál a betegeknél, akik szebelipáz-alfát kaptak a kettős vak szakaszban, fennmaradt a kezelés első 20 hetében az GPT-szintben elért csökkenés, és a lipid paraméterek, köztük az LDL-koleszterin- és HDL-koleszterin-szintek további javulása mutatkozott. A nyílt elrendezésű szakaszban 66 betegből tizenkettő (12) esetében a klinikai válasz alapján megnövelték a dózist hetente egyszer 3 mg/ttkg-ra.

A placebóval kezelt betegeknél tartósan fennmaradtak az emelkedett szérumszintek és kóros szérumszintek a kettős vak szakaszban. Összhangban azzal, amit a szebelipáz-alfával kezelt betegeknél a kettős vak szakaszban megfigyeltek, a nyílt elrendezésű szakaszban elkezdett szebelipáz-alfa-kezelés gyors javulást hozott az GPT-szintek, valamint a lipidparaméterek, köztük az LDL- és HDL-koleszterinszintek tekintetében.

A GPT-szintek és a lipidparaméterek (LDL- és HDL-koleszterinszintek) javulása a nyílt elrendezésű kiterjesztett kezelési szakaszban legfeljebb 256 hétig (5 évig) maradt fenn, átlagosan a 42,5 hónapos kezelési időtartam alatt.

LAL-CL01/LAL-CL04 vizsgálat

Egy másik, LAL-hiányban szenvedő, felnőtt betegek bevonásával végzett, nyílt elrendezésű vizsgálatban (LAL-CL01/LAL-CL04) a szérumszintek javulása mindvégig fennmaradt a 260 hetes kezelési időszak során. A kilenc betegből nyolcat 4 hetes kezelés után a LAL-CL01 vizsgálatból (hetente egyszer 0,35 mg/ttkg, hetente egyszer 1 mg/ttkg vagy hetente egyszer 3 mg/ttkg) áthelyezték a LAL-CL04 vizsgálatba (kéthetente egyszer 1 mg/ttkg vagy kéthetente egyszer 3 mg/ttkg), 5 beteg kéthetente egyszer 1 mg/ttkg, 3 beteg kéthetente egyszer 3 mg/ttkg dózist kapott. A szérumszintek és az LDL-koleszterinszint emelkedését és a HDL-koleszterinszint csökkenését figyelték meg azon időszak alatt, amíg a betegek nem kaptak szebelipáz-alfa kezelést.

LAL-CL06 vizsgálat

A LAL-CL06 vizsgálat 31 gyermek és felnőtt, LAL-hiányban szenvedő beteggel végzett többközpontú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyet olyan betegek bevonására terveztek akik alkalmatlanok lehettek korábbi klinikai vizsgálatokban való részvételre életkoruk, a betegség progressziója, korábbi hemopoetikus őssejt-transzplantációs vagy májtranszplantációs kezelés, kevésbé gyakori betegségmanifesztáció vagy olyan betegségjellemzők miatt, amelyek kizárták a placebokontrollos vizsgálatban való részvételt. A vizsgálatban legalább 4 betegnek 2 és 4 év közöttinek kellett lennie. A vizsgálat legfeljebb 45 napos szűrési időszakból, legfeljebb 96 hetes kezelési időszakból és legfeljebb 48 hetes kiterjesztett kezelési időszakból állt (összesen legfeljebb 144 hetes kezelés). A szebelipáz-alfa-expozíció medián időtartama 33 hónap volt (tartomány: 14–33,5 hónap).

A 31 betegből 28 fejezte be a 96 hetes kezelési időszakot (1 beteg abbahagyta a kezelést a 61. héten a beleegyezés visszavonása miatt, 1 beteg a 64. héten terhesség miatt és 1 beteg a 76. héten kereskedelmi forgalomban kapható terápiára váltás miatt). A 96 hetes kezelési időszakot befejező 28 beteg közül 25 a kiterjesztett kezelési időszak alatt tovább kapta a szebelipáz-alfa-kezelést. Mind a 31 beteg kéthetente egyszer 1 mg/ttkg kezdő dózissal kapta a szebelipáz-alfát. A 31 betegből 13 kapott dózisemelést ahogy azt a vizsgálati terv lehetővé tette. A 13 betegből 11 beteg dózisát először kéthetente egyszer 1 mg/ttkg-ról kéthetente egyszer 3 mg/ttkg dózissá emelték, majd e betegek közül 4 kapott további dózisemelést hetente egyszer 3 mg/ttkg-ra.

A kiinduláskor a betegek mintegy 75%-ánál emelkedettek voltak a szérum transzaminázszintek (GPT/GOT), és körülbelül a betegek felénél voltak ezek a szintek magasabbak a normálérték felső határának 1,5-szeresénél. A GPT és GOT csökkenése nyilvánvaló volt a 4. hétre és fennmaradt a szebelipáz-alfával végzett hosszú távú kezelés alatt, az átlagos eltérés a kiindulástól a 144. hétig sorrendben -40,3 E/l (-32,0%) és -42,2 E/l (34,2%) volt.

A kezelés megkezdése után röviddel (4. hét) megfigyelték az összkoleszterinszint, a nem-HDL-C- és az LDL-C-szintek átmeneti növekedését, majd a szintek a kiindulási szintek alá estek a következő, 8. heti értékeléskor. Ez a megfigyelés összhangban van a felhalmozódott lipidszubsztrátumok érintett szövetekből való mobilizációjával, amit a szebelipáz-alfa korábbi klinikai vizsgálatában is megfigyelték. A szebelipáz-alfával folytatott hosszú távú kezelés a szérum lipidprofil javulását eredményezte, a kiindulástól a 144. hétig az LDL-C-szint -54,2 mg/dl, a trigliceridszintek -47,5 mg/dl és a nem-HDL-C-szint -63,7 mg/dl átlagos változásával, illetve sorrendben -31,2%, -19,1%, és -30,3% átlagos százalékos változásokkal. A HDL-C-szint emelkedését figyelték meg, a kiindulástól a 144. hétig átlagosan 10,2 mg/dl-es emelkedéssel, illetve 39,7% átlagos százalékos emelkedéssel.

Májbiopsziás adatok gyermek és felnőtt betegcsoportokban

A májbiopszia az elfogadott standard a májbetegség-aktivitás és a fibrózis szövettani értékelésére, a mintavételi variabilitás, az invazív technika esetleges szövődményei és a szubjektív pontozás jelentette korlátok ellenére is.

A LAL-CL02 és a LAL-CL06 vizsgálatokba bevont 59 betegből származó májbiopsziákat egy központi intézmény független patológusa értékelte, aki az értékelés időpontját és a beteghez rendelt kezelést nem ismerte. Valamennyi biopsziát szemikvantitatív módon értékelték olyan szövettani jellemzők szerint, mint az Ishak-féle fibrózis pontszám, a májkapugyulladás, a lobularis gyulladás, a makrovezikuláris steatosis és a mikrovezikuláris steatosis. A steatosis, a fibrogén sejtek, a kollagén és a makrofágok mennyiségi meghatározására számítógép-vezérelt morфомetriát alkalmaztak.

A kiinduláskor 59 betegnél, a 12. hónapban (vagyis 12 hónapos szebelipáz-alfa-expozíció után) 38 betegnél állt rendelkezésre Ishak-féle fibrózis pontszámmal értékelhető májbiopszia. 36 betegnél állt rendelkezésre Ishak-pontszám mind a kiinduláskor, mind a 12. hónapban.

Kiinduláskor az 59 betegből 3-nak (5%) volt 0 az Ishak-pontszáma (nincs fibrózis) és 15 (25%) betegnek volt 6-os pontszáma, amely kialakult vagy előrehaladott cirrhosist jelzett. Az Ishak-pontszámok javultak a 12. hónapra, amikor 38 betegből 9-nek (24%) volt 0-ás Ishak-pontszáma,

illetve 7 betegnek (18%) volt 6-os Ishak-pontszáma. Összességében a 36 betegből 31 (86,1%) Ishak-pontszáma javult vagy nem progrediált a 12. hónapra. 10 betegnél (28%) az Ishak-pontszám ≥ 2 ponttal csökkent a kiindulástól a 12. hónapig, beleértve a 2-es stádiumról 0 stádiumra, 3-as stádiumról 1-es és 0 stádiumra, 5-ös stádiumról 0-ás stádiumra (>3 pontos csökkenés), illetve 6-os stádiumról 4-es és 3-as stádiumra változást is. Összességében az Ishak-féle stádium pontszám ≥ 2 pontos csökkenésével jellemezhető 10 beteg a vizsgálattal összefüggő más értékelésekben, így a GPT, LDL-C, HDL-C és nem-HDL-C ugyanazon időszak alatti csökkenésében is jelentős javulást mutatott.

Az alkalmassági kritériumok alapján azt várták, hogy a LAL-CL06 vizsgálat betegeinél több cirrhosis és nehezen kezelhető betegség fog fennállni, mint a LAL-CL02 vizsgálat betegeinél a kiinduláskor előrehaladottabb májbetegség miatt. A LAL-CL02 és LAL-CL06 vizsgálat májbiopsziás leletei összhangban voltak egymással. A kiinduláskor mindkét vizsgálatban a betegek többségénél mikrovezikuláris steatosis állt fenn (59 betegből 57, 97%), ezen belül 59 betegből 45-nél (76%) 4-es pontszámmal (ahol a 0–4 skálán a súlyos a 4, amely a májsejtek $>66\%$ -os érintettségének/pótlásának felelt meg), ahogy az alapbetegségnél várható volt. A 12. hónapban csökkent a súlyos mikrovezikuláris steatosis mutató betegek százalékos aránya, 38 betegből 17-nek (45%) volt $>66\%$ -os májsejt-érintettsége/pótlása (4-es pontszám).

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatok során szebelipáz-alfával kezelt 125 beteg közül 88 (70%) volt gyermek, illetve serdülő (1 hónapostól 18 évesig) az első adag időpontjában. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontokban található.

LAL-hiányban szenvedő betegek nyilvántartása

Az orvosokat és az egészségügyi szakembereket arra buzdítják, hogy vegyenek részt ebben, és minden LAL-hiánnyal diagnosztizált beteget vigyenek be a LAL-hiányban szenvedő betegek nyilvántartásába.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szebelipáz-alfa farmakokinetikáját gyermekeknél és felnőtteknél egy populációs farmakokinetikai elemzés során határozták meg, amelybe 102 LAL-hiányban szenvedő beteget vontak be, akik 4 vizsgálat (LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 és LAL-CL06) során intravénás infúzióban kaptak szebelipáz-alfát (4. táblázat).

A szebelipáz-alfa klinikai vizsgálatokból származó, előre jelzett farmakokinetikai és expozíciós paramétereit életkori csoportonként a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat: Átlagos (SD) előre jelzett farmakokinetikai és expozíciós paraméterek 1 mg/ttkg szebelipáz-alfa ismételt alkalmazását követően LAL-hiányban szenvedő betegek körében, életkori csoportonként

Paraméter	< 4 éves életkor (N = 5)	4 és < 12 év közötti életkor (N = 32)	12 és < 18 év közötti életkor (N = 34)	≥ 18 év (N = 31)
CL (l/ó)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/ó)	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} (ó)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng \times ó/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Megjegyzés: A becslések a LAL-CL02, a LAL-CL03, a LAL-CL04 és a LAL-CL06 vizsgálat adataiból származnak.

AUC_{ss} = a szérumkoncentráció-idő görbe alatti terület a dinamikus egyensúlyi állapotban; CL = clearance; C_{max,ss} = maximális megfigyelt szérumkoncentráció a dinamikus egyensúlyi állapotban; PK = farmakokinetika; Q = perifériás clearance; t_{1/2 β} = terminális eliminációs felezési idő; V_c = központi eloszlási térfogat; V_{ss} = eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban

Linearitás/nonlinearitás

A szebelipáz-alfa farmakokinetikájának linearitására vonatkozóan nem lehet következtetéseket levonni, mivel a magasabb expozícióra korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nem figyelték meg a készítmény felhalmozódását a kéthetente egyszer 1 mg/ttkg vagy 3 mg/ttkg adagolásnál, bár a kéthetente egyszeri 3 mg/ttkg adagolásra vonatkozóan korlátozott számú beteg alapján megfigyelték a készítmény felhalmozódását. A hetente egyszeri adagolást követő felhalmozódás nem várható a készítmény viszonylag gyors clearance-e alapján.

Különleges betegcsoportok

A szebelipáz-alfa populációs farmakokinetikai modelljének kovarianciaelemzése során az életkor, a nem és az enzimek érése nem volt szignifikáns hatással a szebelipáz-alfa CL- (a készítmény clearance-e) és V_c - (központi eloszlási térfogat) értékeire. A testtömeg és a testfelület a CL jelentős kovariánsai. A szebelipáz-alfát nem vizsgálták 65 éves vagy idősebb betegeknel.

A szebelipáz-alfa farmakokinetikáját illetően kevés adat áll rendelkezésre nem európai etnikai csoportok esetében.

A szebelipáz-alfa fehérje, amelynek metabolikus lebontása várhatóan peptidhidrolízissel történik. Ennél fogva a májkárosodás várhatóan nincs hatással a szebelipáz-alfa farmakokinetikájára. Nem áll rendelkezésre adat a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban.

A renális eliminációt alárendelt anyagcsereútnak tekintik a szebelipáz-alfa kiürülésében. Nem áll rendelkezésre adat a vesekárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban.

Immunogenitás

Mint minden más terápiás fehérjénél, fennáll az immunogenitás kialakulásának lehetősége (lásd 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – patkányokon és majmokon végzett farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, illetve patkányokon és nyulakon végzett termékenységi, embryo-foetalis, valamint peri- és postnatalis fejlődési – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A fiatal közönséges makákókon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok során nem mutattak ki toxicitást a javasolt dózis 3-szorosáig terjedő dózisok esetén az újszülött egyedeknél, és a javasolt dózis 10-szereséig terjedő dózisok esetén a felnőtt/kölyök egyedeknél. Nem figyeltek meg kedvezőtlen hatásokat a patkányokon és nyulakon végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban a dózis legalább 10-szereséig, továbbá patkányokon végzett termékenységi, valamint peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban a felnőtteknek/gyermekeknek javasolt dózis 10-szereséig terjedő adagok alkalmazása mellett.

A szebelipáz-alfa mutagén és karcinogén hatásának értékelésére irányuló vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-citrát
citromsav-monohidrát
humán szérumalbumin
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegek: 2 év.

Hígítást követően: a készítmény a kémiai és fizikai stabilitását 2 °C és 8 °C között legfeljebb 24 órán át, 25 °C alatt legfeljebb 12 órán át őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha az oldatot nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó felelős, és a tárolási idő általában nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C-on vagy a 12 órát 25 °C alatt, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó injekciós üveg (I. típusú) szilikonos butil gumidugóval és lepattintható műanyag kupakkal ellátott alumínium zárral, amely 10 ml koncentrátumot tartalmaz.

Kiszerelés: 1 db injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden egyes KANUMA injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra szolgál. A KANUMA-t 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióval kell hígítani, aszeptikus technika alkalmazásával.

A hígított oldatot olyan alacsony fehérjekötésű infúziós szerelékkel kell beadni a betegnek, amely a szerelékbe épített, alacsony fehérjekötésű, 0,2 mikrométeres szűrőt tartalmaz, és amelynek a felszíne – a szűrő eltömődésének elkerülése érdekében – lehetőség szerint nagyobb, mint 4,5 cm².

A szebelipáz-alfa infúzió előkészítése

A KANUMA-t az alábbi lépések szerint kell előkészíteni és felhasználni. Aszeptikus technikát kell alkalmazni.

- A beteg testtömege és az előírt dózis alapján meg kell határozni, hogy hány injekciós üveget kell felhígítani az infúzióhoz.
- A hígítás előtt javasolt hagyni, hogy a KANUMA injekciós üvegek szobahőmérsékletűre (15 °C–25 °C) melegedjenek, csökkentve ezzel a szebelipáz-alfa fehérjerészecskék képződésének esélyét az oldatban. A hígítást megelőzően nem szabad az injekciós üvegeket 24 óránál hosszabb ideig a hűtőszekrényen kívül hagyni. Az injekciós üvegeket nem szabad lefagyasztani, felmelegíteni vagy mikrohullámú sütőben melegíteni, valamint fénytől védve kell tartani.
- Az injekciós üvegeket nem szabad felrázni! Hígítás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell az injekciós üvegekben lévő koncentrátumot; a koncentrátumnak tisztának, kissé opálosnak, illetve színtelennek, halvány színűnek (sárgának) kell lennie. Mivel ez egy fehérjetartalmú gyógyszer,

esetlegesen enyhe kicsapódás (azaz vékony áttetsző részecskék képződése) figyelhető meg az injekciós üvegben levő koncentrátumban; amely ebben az esetben még felhasználható.

- d. Ne használja a koncentrátumot, ha az zavaros, vagy idegen részecskék vannak benne.
- e. Óvatosan fel kell szívni legfeljebb 10 ml koncentrátumot minden egyes injekciós üvegből, majd hígítani kell 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióval. Az infúzió testtömegtartomány szerinti ajánlott össztérfogatait lásd az 5. táblázatban. Óvatosan össze kell keverni, és nem szabad felrázni.

5. táblázat: Az infúzió ajánlott térfogata*

Testtömegtartomány (ttkg)	1 mg/ttkg-os dózis	3 mg/ttkg-os dózis	5 mg/ttkg-os dózis**
	Az infúzió össztérfogata (ml)	Az infúzió össztérfogata (ml)	Az infúzió össztérfogata (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

* Az előírt dózis alapján kell meghatározni az infúzió térfogatát, amelyben a szebelipáz-alfa végleges koncentrációja 0,1-1,5 mg/ml legyen.

** Azon LAL-hiányban szenvedő betegeknél, akiknél a betegség életük első 6 hónapjában mutatkozott, és akik nem értek el optimális klinikai választ 3 mg/ttkg-os dózis mellett

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1033/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. augusztus 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A Kanuma egyes tagállamokban történő forgalmazásának megkezdése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyezsége kell jutnia az illetékes országos hatósággal az oktatóanyag tartalmáról és formátumáról, beleértve a közlésre használt médiát, a terjesztés módszereit, és a program bármely egyéb szempontját.

Az oktatóanyag célja, hogy ösztönözze az egészségügyi szakembereket, hogy bejegyezzék betegeiket a lysosomal savas lipáz (LAL) hiányos betegek prospektív betegség- és klinikai kimeneteleinek nyilvántartásába, hogy monitorozni lehessen a Kanuma hatásosságát és biztonságosságát (LAL-hiányban szenvedő betegek nyilvántartása), különös tekintettel a túlérzékenységi reakciókra, beleértve az anafilaxiás reakciót, valamint a gyógyszer elleni antitestek (ADA) kialakulására, ami hatással lehet a gyógyszerre adott válaszra.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy a KANUMA-t forgalmazó minden egyes tagállamban az összes egészségügyi szakember, aki várhatóan alkalmazni fogja a KANUMA-t, hozzáférjen az oktatóanyaghoz. Az oktatóanyagoknak az alábbiakat kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Útmutató egészségügyi szakembereknek

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- A túlérzékenység (beleértve az anafilaxiás reakciót és az ADA kialakulását) kockázatával kapcsolatos figyelmeztetések és óvintelmek, külön kiemelve a tüneteket, a kialakulásig eltelt időt, és a súlyosságot.
- Információ arról, hogyan kell kezelni a súlyos túlérzékenységi reakciót (beleértve az anafilaxiás reakciót is) kapó betegeket.
- Részletes leírás arról, hogyan kell monitorozni a potenciális ADA kialakulást a Kanuma kezelés megkezdése után, különösen azoknál a KANUMA-t kapó betegeknél, akiknél klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció alakult ki, vagy esetlegesen megszűnt a klinikai válasz.
- Tájékoztatás az egészségügyi szakembereknek, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja a felelős az ADA-pozitív betegek monitorozására szolgáló tesztek biztosításáért, beleértve a teszt igénylésének módját.
- Tájékoztatás a jelenleg is zajló LAL-hiányban szenvedő betegek nyilvántartásáról, beleértve a betegek bevonásának fontosságát (beleértve a KANUMA-t nem kapó betegeket is), valamint a részvétel módját.

• Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): LAL-hiányban szenvedő betegek nyilvántartása: beavatkozással nem járó, többközpontú, prospektív betegség- és klinikai kimeneteleket tartalmazó nyilvántartása a lysosomal is savi lipáz hiányos betegeknek, hogy mélyebben megismerjük a betegséget, annak progresszióját, valamint a kapcsolódó szövődeményeket, és hogy kiértékeljük a Kanuma hosszú távú hatásosságát (a májfunkciók normalizációját) és biztonságosságát (különös tekintettel a túlérzékenységi reakciókra, beleértve az anafilaxiás reakciót, valamint a gyógyszer elleni antitestek kialakulását, ami esetlegesen befolyásolhatja a gyógyszerre adott választ), a megbeszéltek szerint.	Időközi jelentések, melyeket 2 évente kell benyújtani A vizsgálatról készült végső beszámoló várhatóan 2027. januárjában készül el

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

KANUMA 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
szebelipáz-alfa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg szebelipáz-alfát* (sebelipase alfa) tartalmaz a koncentrátum milliliterenként. 20 mg szebelipáz-alfát tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

nátrium-citrát

citromsav-monohidrát

humán szérumalbumin

injekcióhoz való víz

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 10 ml-es injekciós üveg

20 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás után intravénásan alkalmazandó.

Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1033/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

10 ml-es INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KANUMA 2 mg/ml steril koncentrátum
szebelipáz-alfa
Hígítás után iv. alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

KANUMA 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz szebelipáz-alfa

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat az Önnél vagy gyermekénél kialakuló bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadnák Önnel ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a KANUMA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KANUMA beadása előtt
3. Hogyan adják be a KANUMA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KANUMA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a KANUMA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KANUMA a szebelipáz-alfa nevű hatóanyagot tartalmazza. A szebelipáz-alfa hasonló a természetesen előforduló enzimhez, a lizoszomális savas lipázhoz (LAL-hoz), amely a zsírokat bontja le a szervezetben. A lizoszomális savas lipáz hiányban (LAL-hiányban) szenvedő betegek kezelésére szolgál, életkortól függetlenül.

A LAL-hiány egy genetikai betegség, amely bizonyos típusú zsírok (koleszterin-észterek és trigliceridek) felhalmozódásából adódóan májkárosodást, a vér magas koleszterinszintjét és más szövődeményeket idéz elő.

Hogyan hat a KANUMA?

Ez a gyógyszer egy enzimpótló készítmény. Ez azt jelenti, hogy pótolja a hiányzó vagy hibás LAL-enzimet a LAL-hiányban szenvedő betegeknél. A gyógyszer az egészségügyi szövődeményeket, például fejlődési zavart, májkárosodást és szívpanaszokat okozó zsírfelhalmozódás csökkentése útján fejt ki hatását. Javítja a vér lipidszintjét, többek között az emelkedett LDL-koleszterin-szintet (rossz koleszterin) és trigliceridszintet.

2. Tudnivalók a KANUMA beadása előtt

Tilos KANUMA-t kapnia

- ha Ön vagy gyermeke korábban már tapasztalt életveszélyes allergiás reakciókat a szebelipáz-alfára (amelyek nem kezelhetők, ha Ön vagy gyermeke ismételten megkapja a gyógyszert), tojásra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Ha KANUMA-val kezelik, Ön vagy gyermeke mellékhatást tapasztalhat a gyógyszer beadása alatt vagy az infúzió beadását követő órákban (lásd 4. pont). Ez az úgynevezett infúziós reakció, amely olykor súlyos is lehet és amelynek allergiás reakció is részét képezheti, ami életveszélyes lehet és orvosi kezelést igényel. Amikor Ön vagy gyermeke első alkalommal kap KANUMA-t, egy egészségügyi szakember 1 órán át megfigyelés alatt kell, hogy tartsa Önt vagy gyermekét, hogy figyelje az infúziós reakció bármely jelét. **Ha Ön vagy gyermeke ilyen súlyos infúziós reakciót tapasztal, azonnal kérjen orvosi segítséget.** Ha Önnél vagy gyermekénél infúziós reakció lép fel, további gyógyszereket adhatnak Önnek vagy gyermekének a reakció kezelésére vagy a későbbi reakciók megelőzésére. Ilyen gyógyszerek lehetnek az antihisztaminok, a lázcsillapító gyógyszerek és/vagy a kortikoszteroidok (a gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyik típusa).
Ha az infúziós reakció súlyos, kezelőorvosa leállíthatja a KANUMA infúziót, és megfelelő orvosi kezelést kezdhet el Önnél vagy gyermekénél.
- A kezelés alatt előfordulhat, hogy a vérben fehérjék képződnek a KANUMA ellen, amelyeket gyógyszer elleni antitestnek neveznek. Beszéljen orvosával, ha a KANUMA hatásosságának csökkenését tapasztalja.
- Ez a gyógyszer tojásból származó fehérjéket tartalmazhat. Ha Önnek vagy gyermekének tojásallergiája van, vagy korábban tojásallergiája volt, azt mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek (lásd a **Tilos KANUMA-t kapnia című részt**).

Egyéb gyógyszerek és a KANUMA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről, illetve gyermeke gyógyszereiről.

Terhesség

A szebelipáz-alfa terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs adat. Elővigyázatosságból nem kaphat KANUMA-t, ha Ön terhes.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szebelipáz-alfa átjut-e az anyatejbe. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat vagy tervezi, hogy szoptatni fog. Kezelőorvosa segíteni fog annak eldöntésében, hogy a szoptatást hagyja-e abba vagy a KANUMA alkalmazását, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a gyermekre, illetve a KANUMA-kezelés előnyeit az anyára nézve.

Ha Ön terhes vagy szoptat, úgy gondolja, hogy terhes, illetve gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KANUMA kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A szebelipáz-alfa mellékhatásai közé tartozik a szédülés, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A KANUMA nátriumot tartalmaz

Ennek a gyógyszernek az ajánlott adagja 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú, intravénás alkalmazásra szolgáló nátrium-klorid infúziós oldattal való hígítást követően 33 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,7%-ának felnőtteknél. Szóljon kezelőorvosának, ha Önnek vagy gyermekének csökkentett nátriumtartalmú diétát kell tartania.

3. Hogyan adják be a KANUMA-t?

Az adag, amit Ön vagy gyermeke kapni fog, az Ön vagy gyermeke testtömegétől függ.

Csecsemők (6 hónapos kor alatt)

Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség okozta jelek és tünetek csecsemőkorban jelennek meg, az ajánlott kezdő adag hetente egyszer 1 mg/testtömegkilogramm vagy 3 mg/testtömegkilogramm. Megfontolható az adag módosítása annak függvényében, hogy gyermeke hogyan reagál a kezelésre.

Gyermekek és serdülők és felnőttek

A készítmény ajánlott adagja kéthetente egyszer 1 mg/testtömegkilogramm intravénás infúzióban. A dózismódosítás az Ön vagy gyermeke kezelésre adott reakciójától függően megfontolható.

Minden egyes infúzió beadása körülbelül 1–2 órát vesz igénybe. Előfordulhat, hogy az infúziót követően kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember további egy órán át megfigyelés alatt fogja tartani Önt vagy gyermekét. A KANUMA-kezelést minél fiatalabb korban el kell kezdeni, és hosszú távon kell folytatni.

A KANUMA-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek vagy gyermekének, intravénás infúzió formájában. A gyógyszer beadás előtt fel kell hívtatni.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatásokat észleltek a gyógyszer beadásakor vagy röviddel azt követően (infúziós reakciók). A legsúlyosabb mellékhatások többek között az allergiás reakciók (nagyon gyakori [10-ből több mint 1 beteget érinthet] 6 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél, illetve gyakori [10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet] gyermekeknél és felnőtteknél), amelyek tünetei lehetnek: légzési nehézség, szapora légzés, gyors szívverés, kellemetlen érzés a mellkasban, a szemhéjak enyhe megduzzadása, vörös szem, orrfolyás, kipirulás, csalánkiütés, viszketés, hasmenés, sápadtság, sípoló légzés, alacsony oxigénszint a vérben, a bőr kivörösödése és ingerlékenység. **Ha Ön vagy gyermeke ilyen tüneteket tapasztal, azonnal kérjen orvosi segítséget.** Ha Önnél vagy gyermekénél infúziós reakció lép fel, további gyógyszereket adhatnak Önnek vagy gyermekének a reakció kezelésére vagy a későbbi reakciók megelőzésére. Ha az infúziós reakció súlyos, kezelőorvosa leállíthatja az intravénás KANUMA-infúziót, és megfelelő orvosi kezelést kezdhet el.

Csecsemőknél (1–6 hónaposak) jelentett nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- túlérzékenység (ingerlékenység, nyugtalanság, hányás, csalánkiütés, ekcéma, viszketés, sápadtság és gyógyszer-túlérzékenység), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakciók);
- szemhéj duzzanat;
- gyors szívverés;
- légzési nehézség;
- hasmenés, hányás;
- kiütés, kiemelkedő kiütések;
- láz;
- vér csökkent oxigénszintje, emelkedett vérnyomás, szapora légzés, fehérjék képződése a vérben.

Gyermekeknél és serdülőknél (4–18 évesek), valamint felnőtteknél jelentett nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- túlérzékenység (hidegrázás, ekcéma, gégeödéma, hányinger, viszketés és csalánkiütés);
- szédülés;
- gyomorfájás, hasmenés;
- fáradtság, láz.

Gyermekeknél és serdülőknél (4–18 évesek), valamint felnőtteknél jelentett gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció);
- gyors szívverés;

- bőr kivörösödése, alacsony vérnyomás;
- légszomj;
- haspuffadás;
- bőrkiütések, vörös, duzzadt bőr;
- kellemetlen érzés a mellkasban, az infúzió helyén jelentkező reakció.

A mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága gyermekek és felnőttek esetében hasonló.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a KANUMA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után (EXP) ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! Nem szabad felrázni! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított oldatokat ajánlott azonnal felhasználni. Ha nem használja fel azonnal, a hígított oldat 2 °C – 8 °C hőmérsékleten legfeljebb 24 órán át, 25 °C alatt pedig legfeljebb 12 órán át tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KANUMA?

- A készítmény hatóanyaga a szebelipáz-alfa. 2 mg szebelipáz-alfát* (sebelipase alfa) tartalmaz a koncentrátum milliliterenként. 20 mg szebelipáz-alfát tartalmaz 10 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: nátrium-citrát (lásd 2. pont, A KANUMA nátriumot tartalmaz), citromsav-monohidrát, humán szérumalbumin és injekcióhoz való víz.

Milyen a KANUMA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A KANUMA oldatos infúzióhoz való koncentrátumként (steril koncentrátum) kerül forgalomba. Tiszta-enyhén opálos, színtelen-halvány színű oldat.

Kiszerezés: 1 db injekciós üveg, amely 10 ml koncentrátumot tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Egyesült Királyság

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Minden egyes KANUMA injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra szolgál. A KANUMA-t 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióval kell hígítani, aszeptikus technika alkalmazásával.

A hígított oldatot olyan alacsony fehérjekötésű infúziós szerelékkel kell beadni a betegnek, amely a szerelékbe épített, alacsony fehérjekötésű, 0,2 mikrométeres szűrőt tartalmaz, és amelynek a felszíne – a szűrő eltömődésének elkerülése érdekében – lehetőség szerint nagyobb, mint 4,5 cm².

A szebelipáz-alfa infúzió előkészítése

A KANUMA-t az alábbi lépések szerint kell előkészíteni és felhasználni. Aszeptikus technikát kell alkalmazni.

- A beteg testtömege és az előírt dózis alapján meg kell határozni, hogy hány injekciós üveget kell felhígítani az infúzióhoz.
- A hígítás előtt javasolt hagyni, hogy a KANUMA injekciós üvegek szobahőmérsékletűre (15 °C – 25 °C) melegedjenek, csökkentve ezzel a szebelipáz-alfa fehérjereszcskék képződésének esélyét az oldatban. A hígítást megelőzően nem szabad az injekciós üvegeket 24 óránál hosszabb ideig a hűtőszekrényen kívül hagyni. Az injekciós üvegeket nem szabad lefagyasztani, felmelegíteni vagy mikrohullámú sütőben melegíteni, valamint fénytől védve kell tartani.
- Az injekciós üvegeket nem szabad felrázni! Hígítás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell az injekciós üvegekben lévő koncentrátumot; a koncentrátumnak tisztának-kissé opálosnak, illetve színtelennek-halvány színűnek (sárgának) kell lennie. Mivel ez egy fehérjetartalmú gyógyszer, esetlegesen enyhe kicsapódás (azaz vékony áttetsző részecskék képződése) figyelhető meg az injekciós üvegben levő koncentrátumban; ami ebben az esetben még felhasználható.

- d. Ne használja a koncentrátumot, ha az zavaros, vagy idegen részecskék vannak benne.
- e. Óvatosan fel kell szívni legfeljebb 10 ml koncentrátumot minden egyes injekciós üvegből, majd hígítani kell 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúzióval. Az infúzió testtömegtartomány szerinti ajánlott össztérfogatait lásd az 1. táblázatban. Óvatosan össze kell keverni, és nem szabad felrázni.

1. táblázat: Az infúzió ajánlott térfogata*

Testtömegtartomány (ttkg)	1 mg/ttkg-os dózis	3 mg/ttkg-os dózis	5 mg/ttkg-os dózis**
	Az infúzió össztérfogata (ml)	Az infúzió össztérfogata (ml)	Az infúzió össztérfogata (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

* Az előírt dózis alapján kell meghatározni az infúzió térfogatát, amelyben a szebelipáz-alfa végleges koncentrációja 0,1-1,5 mg/ml legyen.

** Azon LAL-hiányban szenvedő betegeknél, akiknél a betegség életük első 6 hónapjában mutatkozott, és akik nem értek el optimális klinikai választ a 3 mg/ttkg-os dózis mellett.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.