

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

KANUMA 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af þykkni inniheldur 2 mg af sebelípasa alfa (sebelipase alfa)\*.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 20 mg af sebelípasa alfa.

\* Framleiddum í eggjahvítu erfðabreytts hæsnis (*Gallus*) með raðbrigða DNA (rDNA) tækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 33 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða lítillaga lituð lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

KANUMA er ætlað fyrir langtíma ensímuppþótarmeðferð hjá sjúklingum á öllum aldri með skort á leysikornasýrulípasa (e. lysosomal acid lipase deficiency).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með KANUMA skal fara fram undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af meðferð á sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa, meðferð annarra efnaskiptasjúkdóma eða langvinnnum lifrarsjúkdómum. Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður sem er fær um að meðhöndla neyðartilvik skal sjá um að gefa KANUMA.

### Skammtar

Mikilvægt er að hefja meðferð eins fljótt og auðið er eftir greiningu á skorti á leysikornasýrulípasa.

Leiðbeiningar um forvarnir og eftirlit með ofnæmisviðbrögðum er að finna í kafla 4.4. Ef ofnæmisviðbrögð koma fram skal íhuga viðeigandi lyfjaforgjöf í samræmi við hefðbundna meðferð (sjá kafla 4.4).

*Sjúklingar með skort á leysikornasýrulípasa sem versnar hratt og kemur fram á fyrstu 6 mánuðum ævinnar*

Ráðlagður upphafsskammtur hjá ungbörnum (< 6 mánaða) með skort á leysikornasýrulípasa sem versnar hratt er annað hvort 1 mg/kg eða 3 mg/kg, gefið sem innrennsli í bláæð einu sinni í viku, eftir

klínísku ástandi sjúklingsins. Íhuga skal stærri upphafsskammt sem nemur 3 mg/kg með hliðsjón af alvarleika sjúkdómsins og hraða versnunar.

Íhuga skal aukningu skammta með hliðsjón af ófullnægjandi svörun við klínískum og lífefafræðilegum viðmiðum, t.d. vaxtarskerðing (sérstaklega ummál miðhluta upphandleggs (MUAC)), versnandi lífefafræðileg merki (t.d. lifrartransamínasár, ferrítín, C-viðbragðsprótein og storkubreytur), viðvarandi eða versnandi líffærastækkun, aukin tíðni samhliða sýkinga og viðvarandi versnun annarra einkenna (t.d. einkenni frá meltingarfærum):

- íhuga skal aukningu skammta í 3 mg/kg ef klínísk svörun er ófullnægjandi;
- íhuga skal frekari aukningu skammta í allt að 5 mg/kg ef klínísk svörun er stöðugt ófullnægjandi.

Frekari skammtaaðlögun, svo sem skammtaminnkun eða lengingu skammtabils, má framkvæma fyrir hvern einstakling fyrir sig til að ná og viðhalda meðferðarmarkmiðum. Í klínískum rannsóknum voru skammtar á bilinu 0,35 til 5 mg/kg einu sinni í viku metnir, þar sem einn sjúklingur fékk stærri skammt sem nam 7,5 mg/kg einu sinni í viku. Skammtar stærri en 7,5 mg/kg hafa ekki verið rannsakaðir.

#### *Börn og fullorðnir sjúklingar með skort á leysikornasýrulípasa*

Ráðlagður skammtur hjá börnum og fullorðnum sem ekki eru með skort á leysikornasýrulípasa sem versnar hratt fyrir 6 mánaða aldur er 1 mg/kg, gefið sem innrennsli í bláæð einu sinni aðra hvora viku. Íhuga skal að auka skammtinn í 3 mg/kg einu sinni aðra hverja viku byggt á ófullnægjandi svörun við klínískum og lífefafræðilegum viðmiðum, t.d. vaxtarskerðing, viðvarandi eða versnandi lífefafræðileg merki (t.d. breytur fyrir lifrarskaða (ALT, AST), breytur fyrir fituefnaskipti (TC, LDL-c, HDL-c, TG), viðvarandi eða versnandi líffærastækkun og viðvarandi versnun annarra einkenna (t.d. einkenna frá meltingarvegi).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er mælt með að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á grundvelli núverandi þekkingar á lyfjahvörfum og lyfhrifum sebelípasa alfa (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er mælt með að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi á grundvelli núverandi þekkingar á lyfjahvörfum og lyfhrifum sebelípasa alfa (sjá kafla 5.2).

##### *Aldraðir (≥ 65 ára)*

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun sebelípasa alfa hjá sjúklingum eldri en 65 ára og því er ekki hægt að ráðleggja aðra skammtaáætlun fyrir þessa sjúklinga (sjá kafla 5.1).

##### *Sjúklingar í yfirþyngd*

Ekki hefur verið lagt nægilegt mat á öryggi og verkun sebelípasa alfa hjá sjúklingum í yfirþyngd og því er enn ekki hægt að ráðleggja aðra skammtaáætlun fyrir þessa sjúklinga.

##### *Börn*

Meðferðarlæknir skal taka ákvörðun um notkun sebelípasa alfa handa ungbörnum með staðfesta fjölliáffærabilun.

#### Lyfjagjöf

KANUMA er eingöngu til notkunar í bláæð (i.v.).

Gefa skal heildarrúmmálið með innrennsli á um það bil 2 klukkustundum. Einnar klukkustundar innrennsli kemur til greina fyrir þá sjúklinga sem fá skammtinn 1 mg/kg, eftir að búið er að staðfesta þol sjúklings (sjá ráðlagt innrennslistímál í kafla 6.6). Hægt er að lengja innrennslistímán ef skammtur er aukinn.

Gefa skal KANUMA gegnum 0,2 µm síu (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Lífshættulegt ofnæmi (bráðaofnæmi) fyrir virka efninu þegar tilraunir til að hefja meðferð að nýju reynast árangurslausar, fyrir eggjum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal bráðaofnæmi, hjá sjúklingum sem fá meðferð með sebelípasa alfa, sjá kafla 4.8. Því skal hafa viðeigandi stuðningsmeðferðir tiltækar þegar sebelípasi alfa er gefinn. Ef alvarleg viðbrögð koma fram skal stöðva innrennsli á sebelípasa alfa án tafar og hefja viðeigandi lækni meðferð. Meta skal áhættu og ávinning þess að hefja aftur gjöf á sebelípasa alfa eftir að alvarleg viðbrögð hafa komið fram.

Eftir fyrsta innrennsli með sebelípasa alfa, þar á meðal fyrsta innrennsli eftir skammtahækkun, skal hafa eftirlit með sjúklingum í eina klukkustund til að fylgjast með einkennum um bráðaofnæmi eða alvarleg ofnæmisviðbrögð.

Meðhöndlun ofnæmisviðbragða getur falið í sér tímabundið hlé á innrennsli, minnkun á innrennslishraða og/eða meðferð með andhistamínum, hitalækkandi lyfjum og/eða barksterum. Gæta skal varúðar þegar gjöf er hafin aftur hjá sjúklingum sem hafa fengið ofnæmisviðbrögð meðan á innrennsli stóð. Sé gert hlé á innrennslinu má hefja það aftur á minni hraða og auka hann eftir þoli. Lyfjaforgjöf með hitalækkandi lyfjum og/eða andhistamínum getur komið í veg fyrir síðari viðbrögð í tilvikum þar sem meðferð við einkennum var nauðsynleg.

Ef um er að ræða alvarleg viðbrögð við innrennsli eða ef áhrif af meðferðinni eru lítil eða engin, skal mæla hvort mótefni séu til staðar hjá sjúklingnum.

Þetta lyf getur innihaldið leifar af eggjaprótínnum. Sjúklingar með þekkt eggjaofnæmi voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.3).

#### Ónæmingargeta

Eins og við á um öll meðferðarprótein er ónæmingargeta möguleg. Í klínísku áætluninni fyrir sebelípasa alfa voru sjúklingar reglubundið prófaðir fyrir mótefni (e. anti-drug antibodies, ADA) gegn sebelípasa alfa til að ákvarða hugsanlega ónæmingargetu sebelípasa alfa. Sjúklingar sem reyndust mótefnajákvæðir voru einnig prófaðir með tilliti til hamlandi mótefnavirkni. Hamlandi virkni hefur greinst á nokkrum tímupunktum eftir upphaf meðferðar í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Á heildina litið er ekki hægt að draga neina ályktun um sambandið á milli myndunar mótefna gegn lyfjum/náttúrulegra mótefna og tengdra ofnæmisviðbragða eða ófullnægjandi klínískrar svörunar. Í klínískum rannsóknum mynduðu 3 sjúklingar sem voru arfhreinir m.t.t. úrfellingar beggja samsæta genanna lípasa A, lýsósómalsýru [LIPA] og kólesteról 25-hýdroxýlasa, hamlandi mótefnavirkni sem tengdist ófullnægjandi klínískri svörun. Þessir sjúklingar fengu annaðhvort ónæmistemprandi meðferð eina sér eða í samsettri meðferð með blóðmyndandi stofnfrumuigræðslu (e. haematopoietic stem cell

transplant, HSCT) eða beinmergsígræðslu (BMT), sem leiddi til bættrar klínískrar svörunar við sebelípasa alfa.

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur 33 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 1,7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) og er gefið í natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir innrennsli (sjá kafla 6.6). Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Þar sem um er að ræða raðbrigða prótín úr mönnum þykja milliverkanir ólíklegar á milli sebelípasa alfa og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróms P450, eða aðrar lyfja milliverkanir (drug-drug interactions).

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sebelípasa alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun sebelípasa alfa á meðgöngu.

#### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um rannsóknir hjá konum með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort sebelípasi alfa skilst út í brjóstamjólk. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með sebelípasa alfa.

#### Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif sebelípasa alfa á frjósemi. Dýrarannsóknir benda ekki til neinnar skerðingar á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

KANUMA getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl við notkun sebelípasa alfa, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.8).

### **4.8 Aukaverkanir**

## Samantekt á öryggi

Upplýsingarnar sem lýst er hér að neðan endurspeglar útsetningu fyrir sebelípasa alfa hjá 125 sjúklingum í skömmtum á bilinu 0,35 mg/kg einu sinni aðra hvora viku til 7,5 mg/kg einu sinni í viku í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1), lengd meðferðar var allt frá 1 degi til 60,5 mánaða (5 ár).

Af 106 börnum og fullorðnum sem skráð hafa verið í klínískar rannsóknir hafa 102 (96,2%) fengið sebelípasa alfa í skammtinum 1 mg/kg einu sinni aðra hvora viku, og var miðgildi tímalengdar útsetningar 33 mánuðir (6, 59 mánuðir). Miðgildi tímalengdar útsetningar hjá 19 ungbörnum sem skráð voru í klínískar rannsóknir var 35,5 mánuðir (1 dagur til 60 mánuðir).

Alvarlegustu aukaverkanirnar, sem komu fram hjá 4% sjúklinga í klínískum rannsóknum, voru teikn og einkenni bráðaofnæmis. Teikn og einkenni voru m.a. óþægindi fyrir brjósti, blóðsókni í tárur, mæði, blóðsókni, bjúgur í augnlokum, nefrennsli, alvarleg andnaud, hraðtaktur, hraðöndun, skapstygð, andlitsroði, kláði, ofsakláði, soghljóð, súrefnisskortur, fölvi og niðurgangur.

## Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingarnar í töflu 1 lýsa aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um hjá ungbörnum sem fengu sebelípasa alfa í klínískum rannsóknum. Upplýsingarnar í töflu 2 lýsa aukaverkunum sem tilkynnt hefur verið um hjá börnum og fullorðnum sem fengu sebelípasa alfa í klínískum rannsóknum.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá ungbörnum sem fengu sebelípasa alfa (N = 19 sjúklingar)**

MedDRA-flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi <sup>a</sup> Bráðaofnæmisviðbrögð <sup>b</sup>	Mjög algengar
Augu	Bjúgur í augnlokum	Mjög algengar
Hjarta	Hraðtaktur	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Andnaud	Mjög algengar
Meltingarfæri	Uppköst Niðurgangur	Mjög algengar
Húð og undirhúð	Útbrot Dröfnuörðuútbrot	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti Ofurhiti	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður	Sértækt mótefni gegn lyfi til staðar Hækkaður líkamshiti Skert súrefnismettun Hækkaður blóðþrýstingur Aukinn hjartsláttarhraði Aukin öndunartíðni	Mjög algengar

<sup>a</sup> Getur falið í sér: skapstygð, æsing, uppköst, ofsakláða, exem, kláða, fölva og lyfjaofnæmi.

<sup>b</sup> Kom fyrir hjá 3 ungbörnum sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum. Byggt á kjörheitinu „bráðaofnæmisviðbrögð“ og notkun Sampsons-viðmiða til að greina teikn/einkenni sem samræmast bráðaofnæmi.

**Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá börnum og fullorðnum sem fengu sebelípasa alfa (N = 106 sjúklingar)**

MedDRA-flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi <sup>b</sup>	Mjög algengar
	Bráðaofnæmisviðbrögð <sup>a</sup>	Algengar
Taugakerfi	Sundl	Mjög algengar
Hjarta	Hraðtaktur	Algengar
Æðar	Blóðsókn Lágþrýstingur	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	Algengar
Meltingarfæri	Kviðverkur Niðurgangur	Mjög algengar
	Þaninn kviður	Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot Örðuútbrot	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta Sótthiti	Mjög algengar
	Óþægindi fyrir brjósti Viðbrögð á innrennslisstað <sup>c</sup>	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaður líkamshiti	Algengar

<sup>a</sup> Kom fyrir hjá 2 sjúklingum sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum. Byggt á kjörheitinu „bráðaofnæmisviðbrögð“ og notkun Sampsons-viðmiða til að greina teikn/einkenni sem samræmast bráðaofnæmi.

<sup>b</sup> Getur falið í sér: hroll, exem, bjúg í barkakýli, ógleði, kláða, ofsakláða.

<sup>c</sup> Felur í sér: lyf fer utan æðar (extravasation) á innrennslisstað, verk á innrennslisstað og ofsakláða á innrennslisstað.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Ofnæmi*

Fimm af 125 sjúklingum (4%) sem fengu meðferð með sebelípasa alfa, þ.m.t. 3 af 19 ungbörnum (16%) og 2 af 106 börnum og fullorðnum (2%), í klínískum rannsóknum fundu fyrir alvarlegum einkennum sem samræmast bráðaofnæmi fyrir sebelípasa alfa. Bráðaofnæmi kom fram við innrennslu, jafnvel einu ári eftir að meðferð var hafin.

Í klínískum rannsóknum fundu 59 af 125 sjúklingum (47%) sem fengu meðferð með sebelípasa alfa, þ.m.t. 13 af 19 ungbörnum (68%) og 46 af 106 börnum og fullorðnum (43%), fyrir að minnsta kosti 1 ofnæmisviðbragði (valið með því að nota fullgilt, fyrirfram ákveðið sett af hugtökum sem raðað er saman í flokka til að bera kennsl á hugsanleg ofnæmisviðbrögð). Teikn og einkenni sem annað hvort samræmast eða kunna að tengjast ofnæmisviðbrögðum og komu fram hjá tveimur eða fleiri sjúklingum voru meðal annars, en takmörkuðust ekki við, kviðverkur, æsingur, berkjukrampi, hrollur, niðurgangur, bjúgur á augnlokum, exem, bjúgur í andliti, háþrýstingur, skapstygð, bjúgur í barkakýli, þroti í vörum, ógleði, bjúgur, fölvi, kláði, sótthiti/hækkaður líkamshiti, útbrot, hraðtaktur, ofsakláði og uppköst. Flestar aukaverkanirnar komu fram meðan á innrennslinu stóð eða innan 4 klukkustunda frá því að innrennslu var lokið.

#### *Skammvinn blóðfituhækkun*

Borið hefur á einkennalausum hækkunum á kólesteróli og þríglýseríðum í blóði í kjölfar þess að meðferð er hafin en það er í samræmi við þekktan verkunarhátt lyfsins. Þessar hækkunir hafa yfirleitt komið fram á fyrstu 2 til 4 vikunum og batnað á næstu 8 vikum í meðferð. Sjá kafla 5.1.

### *Ónæmingargeta*

Ónæmingargeta er hugsanleg (sjá kafla 4.4). Sjúklingar hafa myndað mótefni (ADA) gegn sebelípasa alfa. Samanborið við börn og fullorðna sást jákvæð ADA mótefnasvörun oftast hjá ungbörnum (10/19 sjúklingum).

Á meðal 125 sjúklinga með skort á leysikornasýrulípasa (LAL) sem skráðir voru í klínísku rannsóknirnar reyndust 19/125 (15,0%) sjúklingar jákvæðir fyrir mótefnum gegn lyfjum (ADA) á einhverjum tímavörðum eftir að meðferð með sebelípasa alfa var hafin (9 börn og fullorðnir sjúklingar og 10 ungbörn). Hjá börnum og fullorðnum sjúklingum með LAL-skort var ADA jákvæðnin skammvinn og almennt var tilkynnt um lága ADA mótefnatíttra. Viðvarandi ADA jákvæðni kom fram hjá öllum 10 ungbörnunum og varanleiki ADA með háum mótefnatíttra kom fram hjá 3 af 10 ungbörnum. Af þessum 19 sjúklingum sýndu 11 (58%) einnig fram á hamlandi mótefnavirkni (NAb) á einhverjum tímavörðum eftir upphaf meðferðar.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmtun**

Í klínískum rannsóknum voru skammtar af sebelípasa alfa rannsakaðir í stærðum allt að 7,5 mg/kg einu sinni í viku en engin sérstök teikn eða einkenni komu fram eftir stærri skammtana. Sjá upplýsingar í köflum 4.4 og 4.8 um meðhöndlun aukaverkana.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím, ATC-flokkur: A16AB14

### Skortur á leysikornasýrulípasa

Skortur á leysikornasýrulípasa (e. Lysosomal Acid Lipase (LAL) Deficiency) er sjaldgæfur sjúkdómur með marktæka aukningu á tíðni sjúkdóma og dauða og kemur fram hjá einstaklingum frá frumbersku og út fullorðinsárin. Skortur á leysikornasýrulípasa hjá ungbörnum er læknisfræðilegt neyðartilvik þar sem sjúkdómurinn versnar hratt á nokkrum vikum og er yfirleitt banvænn á fyrstu 6 mánuðum barnsævinnar. Sjúkdómurinn er sjálfritningsvirkjandi leysikornahleðsluröskun (e. autosomal recessive lysosomal storage disorder) sem einkennist af erfðagalla sem veldur verulegri lækkun eða tapi á virkni í leysikornasýrulípasaensími.

Skert virkni leysikornasýrulípasaensíms leiðir til þess að kólesterýl-esterar og þriglýseríð í ýmsum frumstofnum, líffærum og líffærakerfum, þar á meðal lifrarfrumum og stórum átfrumum, safnast upp í leysikornum. Í lifrinni leiðir uppsöfnunin svo til lifrarstækkunar, aukins fituinnihalds í lifur, hækkunar á transamínasa sem bendir til langvinnis lifrarskaða og versunar sem leiðir til bandvefsmyndunar, skorpulifrar og fylgikvilla lifrarsjúkdóms á lokastigi. Í miltanu leiðir skortur á leysikornasýrulípasa til miltisstækkunar, blóðleysis og blóðflagnafæðar. Uppsöfnun lípíða í þarmaveggnum leiðir til vanfrásogs og vaxtarbrests. Blóðfituröskun (e. dyslipidemia) er algeng með lækkun á lágbéttnituprótín kólesteróli (LDL-C), þriglýseríðum og lágu hápbéttnituprótín kólesteróli (HDL-C) og er tengd við aukið fituinnihald í lifur og hækkun á transamínasa. Auk lifrarsjúkdóma eru sjúklingar með skort á leysikornasýrulípasa í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma og hraðari æðakölkun.



## Verkunarháttur

Sebelípasi alfa er raðbrigða leysikornasýrulípa úr mönnum (rhLAL).

Sebelípa alfa binst viðtökum á yfirborði frumu í gegnum fjölsykrur sem tjáðar eru á prótíninu og er í kjölfarið tekinn inn í leysikorn. Sebelípa alfa hvetur vatnsrof á kólesterýl-esterum og þriglýseríðum í leysikornunum til að losa kólesteról, glýseról og fríar fitusýrur. Þegar ensímvirkni leysikornasýrulípa er bætt upp leiðir það til lækkunar á fituinnihaldi lifrar og transamínösum og gerir kólesterýl-esterum og þriglýseríðum kleift að umbrotna í leysikorninu, sem leiðir til lækkunar á LDL kólesteróli, non-HDL kólesteróli og þriglýseríðum, auk þess að hækka HDL kólesteról. Þegar hvarfefnin í þörmunum hafa minnkað eykst vöxturinn í kjölfarið.

## Klínískar rannsóknir

### *Ungbörn með skort á leysikornasýrulípa*

#### Rannsókn LAL-CL03

LAL-CL03 var fjölsetra, opin, einarma rannsókn á sebelípa alfa hjá 9 sjúklingum yngri en 24 mánaða með staðfesta greiningu á skorti á leysikornasýrulípa ásamt vaxtarbresti sem kom í ljós fyrir 6 mánaða aldur. Sjúklingar voru einnig með hraðversnandi lifrarsjúkdóm og alvarlega lifrar- og miltisstækkun. Miðgildi aldurs sjúklinga við upphaf lyfjagjafar var 3 mánuðir (bil = 1 til 6 mánuðir). Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir sebelípa alfa var 55,6 mánuðir á hvern sjúkling (bil = 1 dagur til 60 mánuðir). Sjúklingar fengu 0,35 mg/kg af sebelípa alfa einu sinni í viku fyrstu 2 vikurnar og svo 1 mg/kg einu sinni í viku. Á grundvelli klínískrar svörunar var skammturinn aukinn í 3 mg/kg einu sinni í viku frá fyrsta mánuði og allt að 20 mánuðum eftir að meðferð með 1 mg/kg einu sinni í viku var hafin hjá 6 sjúklingum. Skammtar hjá tveimur af þessum 6 sjúklingum voru síðan auknir í 5 mg/kg einu sinni í viku, eins og rannsóknaráætlunin leyfði.

Verkun var metin með því að bera saman lifun sjúklinga sem fengu sebelípa alfa og lifðu lengur en 12 mánuði í rannsókn LAL-CL03 við sögulegt rannsóknarþýði ungbarna með skort á leysikornasýrulípa og svipuð klínísk einkenni, sem höfðu ekki fengið meðferð. Í rannsókn LAL-CL03 lifðu 6 af 9 ungbörnum sem fengu meðferð með sebelípa alfa lengur en í 12 mánuði (67% 12-mánaða lifun, 95% öryggisbil: 30% til 93%). Einn sjúklingur til viðbótar lést 15 mánaða gamall eftir áframhaldandi meðferð fram að 48 mánaða aldri. Í sögulega rannsóknarþýðinu lifði 0 af 21 sjúklingi lengur en 8 mánuði (0% 12-mánaða lifun, 95% öryggisbil: 0% til 16%).

Sebelípa alfa leiddi til bættra gilda alanínamínótransferasa (ALT) / aspartatamínótransferasa (AST) (sem gaf til kynna að dregið hefði úr lifrarskemmdum) auk þyngdaraukningar, framfarirnar komu fram á fyrstu vikum meðferðarinnar og héldust allt til loka rannsóknarinnar. Meðallækkunin á ALT og AST var -43,5 ein./l fyrir ALT og -45,25 ein./l fyrir AST frá upphafsgildi fram að viku 240 (mánuði 60). Frá upphafsgildi fram að viku 240 hækkuðu hundradsmörk þyngdar meðaltala miðað við aldur úr 12,74% í 43,17% og meðalgildi sermisalbúmíns hækkuðu úr 26,9 g/l í 31,98 g/l. Skammtaaukning í 3 mg/kg einu sinni í viku var tengd við frekari framfarir í þyngdaraukningu, eitlastækkun og sermisalbúmíni.

#### Rannsókn LAL-CL08

Rannsókn LAL-CL08 var fjölsetra, opin rannsókn á sebelípa alfa hjá 10 ungbörnum ≤ 8 mánaða með staðfesta greiningu á hraðversnandi skorti á leysikornasýrulípa sem krafðist bráðrar íhlutunar, þar á meðal, en takmarkaðist ekki við, áberandi þaninn kvið og lifrarstækkun, vaxtarskerðingu, storkutruflanir, verulegt blóðleysi og/eða systkini með hraðversnandi skort á leysikornasýrulípa,

Miðgildi aldurs sjúklinganna í rannsókninni á fyrsta degi innrennslis með sebelípa alfa var 3 mánuðir (á bilinu 0,5 til 4 mánuðir). Átta (80%) sjúklingar luku rannsókninni. Miðgildi tímalengdar útsetningar var 34 mánuðir (bil: 1 til 37 mánuðir). Litið var á svo að tveir (20%) sjúklingar sem létust hefðu hætt snemma í rannsókninni. Allir 10 sjúklingarnir fengu upphafsskammt sem nam 1 mg/kg

einu sinni í viku. Skammtar voru auknir hjá 9 sjúklingum sem voru enn á lífi eftir viku 4 í 3 mg/kg einu sinni í viku og hjá 7 af þessum sjúklingum voru skammtar auknir í kjölfarið í 5 mg/kg einu sinni í viku, eins og rannsóknaráætlunin leyfði. Einn sjúklingur fékk frekari skammtaaukningu í 7,5 mg/kg einu sinni í viku. Hjá 2 sjúklingum voru skammtar minnkaðir í kjölfar vel heppnaðra ígræðsla; annar sjúklingurinn fékk beinmergsígræðslu og hinn sjúklingurinn fékk blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Hlutfall (95% öryggisbil [CI]) sjúklinga sem lifðu fram að 12, 18, 24 og 36 mánaða aldri var 90% (55,5%; 99,7%), 80% (44,4%; 97,5%), 80% (44,4%; 97,5%) og 75% (34,9%; 96,8%). Tveir sjúklingar voru < 36 mánaða þegar rannsókninni lauk og voru útilokaðir frá greiningunni lifun fram að 36. mánuði. Lækkun á AST, gamma glútamýltransferasa (GGT) og heildargallrauða og hækkun á albúminu í sermi komu fram hjá heildarþýði rannsóknarinnar, með miðgildi breytinga frá upphafsgildi til síðasta mats sem voru -34,5 ein./l, -66,67 a.e./l, -63,64 µmól/l og 33,33 g/l, í sömu röð.

Hæð og þyngd jukust smám saman. Miðgildi breytinga frá upphafsgildi í Z-stigum fyrir þyngd miðað við hæð (WFH) var lækkun út viku 4. Frá og með viku 24 urðu stöðugar framfarir. Í viku 144 var miðgildi breytinga (bil) á Z-stigum fyrir þyngd miðað við hæð 3,07 (-1,0; 5,3) frá upphafsgildi.

### *Börn og fullorðnir með skort á leysikornasýrulípasa*

#### Rannsókn LAL-CL02

Rannsókn LAL-CL02 var fjölsetra, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á 66 börnum og fullorðnum með skort á leysikornasýrulípasa. Sjúklingum var slembiraðað til að fá sebelípasa alfa í skammtinum 1 mg/kg (n=36) eða lyfleysu (n=30) einu sinni, aðra hvora viku, í 20 vikur á tvíblinda tímabilinu. Meðalaldur við slembiröðunina var 16,5 ár, á bilinu 4–58 ár (36% var < 12 ára og 71% var < 18 ára). Þátttökuskilyrði voru að sjúklingarnir hefðu ALT-gildin  $\geq 1,5$  X eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN). Meirihluti sjúklinganna (58%) var með LDL-kólesteról > 190 mg/dl þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni og 24% sjúklinga með LDL-kólesteról > 190 ml/dl tóku blóðfitulækkandi lyf. Af 32 sjúklingum sem fóru í vefjasýnatöku úr lifur þegar þeir hófu þátttöku voru 100% með bandvefsmýndun og 31% með skorpulifur. Aldursbilið hjá sjúklingum með niðurstöður um skorpulifur úr vefjasýnatöku var 4–21 ár.

Lagt var mat á eftirtalda endapunkta: eðlileg ALT-gildi, lækkun á LDL-kólesteróli, lækkun á öðru kólesteróli en HDL-kólesteróli, eðlileg AST-gildi, lækkun á þriglýseríðum, hækkun á HDL-kólesteróli, minnkun á fituinnihaldi lifrar metið með MEGE-segulómun (e. multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging) og bót á fituhrörnun lifrar mælt með formmælingum.

Tölfræðilega marktækar framfarir á mörgum endapunktum komu fram hjá hópnum sem fékk sebelípasa alfa samanborið við lyfleysuhópinn í lok 20 vikna, tvíblinda rannsóknartímabilsins, eins og fram kemur í töflu 3. Heildarlækkunin á meðalgildum ALT var -57,9 ein./l (-53%) í hópnum sem fékk sebelípasa alfa og -6,7 ein./l (-6%) í lyfleysuhópnum.

**Tafla 3: Aðal- og aukaendapunktur verkunar í LAL-CL02**

Endapunktur	Sebelípasi alfa (n=36)	Lyfleysa (n=30)	P-gildi <sup>d</sup>
<b>Aðalendapunktur</b>			
Eðlileg ALT-gildi <sup>a</sup>	31%	7%	0,0271
<b>Aukaendapunktur</b>			
LDL-kólesteról, meðalpróscentubreyting frá upphafsgildi	-28%	-6%	< 0,0001
Annað en HDL-kólesteról, meðalpróscentubreyting frá upphafsgildi	-28%	-7%	< 0,0001
Eðlilegt AST-gildi <sup>b</sup>	42%	3%	0,0003
Þriglýseríð, meðalpróscentubreyting frá upphafsgildi	-25%	-11%	0,0375

HDL-kólesteról, meðalprósentsbreyting frá upphafsgildi	20%	-0,3%	< 0,0001
Fituinnihald lifur <sup>c</sup> , meðalprósentsbreyting frá upphafsgildi	-32%	-4%	< 0,0001

- <sup>a</sup> Hlutfall sjúklinga sem náðu eðlilegum gildum, sem voru skilgreind sem 34 eða 43 ein./l, eftir aldri og kyni.
- <sup>b</sup> Hlutfall sjúklinga sem náðu eðlilegum gildum, sem voru skilgreind sem 34–59 ein./l, eftir aldri og kyni. Metið hjá sjúklingum með óeðlileg upphafsgildi (n=36 fyrir sebelípasa alfa; n=29 fyrir lyfleysu).
- <sup>c</sup> Metið hjá sjúklingum sem fóru í MEGE-segulómun (n=32 fyrir sebelípasa alfa; n=25 fyrir lyfleysu).
- <sup>d</sup> P-gildi eru fengin með Fisher-nákvæmnisprófi fyrir eðlilega endapunkta og Wilcoxon-prófi á summum sætistalna (e. rank sums) fyrir alla aðra endapunkta.

Pöruð vefjasýni úr lifur við upphafsgildi og í viku 20 voru tiltæk í undirhópi sjúklinga (n=26). Af sjúklingum með pöruð vefjasýni úr lifur sást bati á fituhrönnun lifrar hjá 63% (10/16) sjúklinga sem fengu meðferð með sebelípasa alfa (a.m.k.  $\geq$  5% lækkun) samkvæmt formmælingum samanborið við 40% (4/10) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Munurinn var ekki tölfræðilega marktækur.

#### *Opið tímabil*

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókn LAL-CL02 gátu haldið áfram meðferð á opnum tímabilum rannsóknarinnar. Sextíu og sex sjúklingar tóku þátt í fyrsta opna tímabilinu (allt að 130 vikur) með 1 mg/kg skammti af sebelípasa alfa einu sinni, aðra hvora viku. Hjá sjúklingum sem höfðu fengið sebelípasa alfa á tvíblinda tímabilinu hélst lækkun ALT-gilda fyrstu 20 vikur meðferðarinnar og frekari framfarir í lípíðgildum komu fram, þ.m.t. í gildum LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls. Hjá tólf (12) af 66 sjúklingum á opna rannsóknartímabilinu var skammturinn aukinn í 3 mg/kg einu sinni, aðra hvora viku með hliðsjón af klínískri svörun.

Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu hækkðu stöðugt gildi transamínasa í sermi og óeðlileg gildi lípíða í sermi komu fram á tvíblinda tímabilinu. Í samræmi við það sem fram kom hjá sjúklingum sem fengu sebelípasa alfa á tvíblinda tímabilinu olli upphaf meðferðar með sebelípasa alfa á opna tímabilinu hröðum framförum á ALT-gildum og á breytum lípíða, þ.m.t. gildum LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls.

Framfarir hvað varðar ALT-gildi og breytur lípíða (gildi LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls) héldust á opna framlengda meðferðartímabilinu í allt að 256 vikur (5 ár), en heildarlengd meðferðarinnar var að meðaltali 42,5 mánuðir.

#### Rannsókn LAL-CL01/LAL-CL04

Í sérstakri opinni rannsókn (LAL-CL01/LAL-CL04) á fullorðnum sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa héldust framfarir í gildum transamínasa í sermi og lípíðgildum út 260 vikna meðferðartímabilið. Átta af níu sjúklingum skiptu úr rannsókn LAL-CL01 eftir 4 vikna meðferð (0,35 mg/kg einu sinni í viku, 1 mg/kg einu sinni í viku eða 3 mg/kg einu sinni í viku) yfir í rannsókn LAL-CL04 (1 mg/kg einu sinni aðra hverja viku eða 3 mg/kg einu sinni aðra hverja viku), þar sem 5 sjúklingar fengu skammtinn 1 mg/kg einu sinni aðra hverja viku og 3 sjúklingar fengu skammtinn 3 mg/kg einu sinni aðra hverja viku. Hækkun á transamínasa í sermi og LDL-kólesteróli og lækkun á HDL-kólesteróli kom fram á tímabilinu sem sjúklingar voru ekki á meðferð með sebelípasa alfa.

#### Rannsókn LAL-CL06

LAL-CL06 var fjölsetra, opin rannsókn hjá 31 barni og fullorðnum með LAL-skort og ætlað var að taka til sjúklinga sem hugsanlega voru ekki teknir inn í fyrri klínískar rannsóknir vegna aldurs, versunar sjúkdóms, fyrri meðferðar með blóðmyndandi stofnfrumum eða lifrarígræðslu, sjaldgæfari birtingarmynda sjúkdómsins eða sjúkdómseinkenna sem útilokuðu þátttöku í rannsókn með samanburði við lyfleysu. Að minnsta kosti 4 sjúklingar í rannsókninni áttu að vera á aldrinum 2 til 4 ára. Rannsóknin samanstóð af skimunartímabili sem nam allt að 45 dögum, meðferðartímabili sem

nam allt að 96 vikum og framlengdu meðferðartímabili sem nam allt að 48 vikum (samtals allt að 144 vikna meðferð). Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir sebelípasa alfa var 33 mánuðir (á bilinu 14 til 33,5 mánuðir).

Tuttugu og átta af 31 sjúklingi luku 96 vikna meðferðartímabili (1 sjúklingur hætti meðferð í viku 61 vegna afturköllunar samþykkis, 1 sjúklingur í viku 64 vegna meðgöngu og 1 sjúklingur í viku 76 vegna þess að hann skipti yfir í hefðbundna meðferð). Tuttugu og fimm af sjúklingunum 28 sem luku 96 vikna meðferðartímabilinu fengu áfram meðferð með sebelípasa alfa á framlengda meðferðartímabilinu. Allir sjúklingarnir 31 fengu sebelípasa alfa í upphafsskammtinum 1 mg/kg einu sinni aðra hverja viku. Þrettán af sjúklingunum 31 fengu skammtaaukningu eins og leyfilegt var samkvæmt rannsóknaráætluninni. Upphafsskammturinn var aukinn hjá 11 af þessum 13 sjúklingum úr 1 mg/kg einu sinni aðra hverja viku í 3 mg/kg einu sinni aðra hverja viku, og skammturinn hjá 4 af þessum sjúklingum var aukinn enn frekar í 3 mg/kg einu sinni í viku.

Transamínasar í sermi (ALT/AST) voru hækkaðir í upphafi hjá u.þ.b. 75% sjúklinga og um það bil helmingur sjúklinganna voru með gildi  $> 1,5 \times$  eðlileg efri mörk. Lækkun á ALT og AST kom fram í viku 4 og var viðvarandi meðan á langtímameðferð með sebelípasa alfa stóð, með meðaltalsbreytingum frá upphafsgildi að viku 144 sem námu  $-40,3$  ein./l ( $-32,0\%$ ) og  $-42,2$  ein./l ( $34,2\%$ ), í sömu röð.

Skammvinn hækkan á heildarkólesteróli, non-HDL kólesteróli og LDL kólesteróli kom fram skömmu eftir að meðferð var hafin (vika 4) og síðan lækkuðu gildin niður fyrir upphafsgildi við næsta mat í viku 8. Þessar niðurstöður samræmast losun uppsafnaðra lípíðhvarfefna úr viðkomandi vefjum og hafa komið fram í fyrri klínískum rannsóknum á sebelípasa alfa. Áframhaldandi langtímameðferð með sebelípasa alfa olli framförum hvað varðar blóðfitur í sermi, með meðaltalsbreytingum frá upphafsgildi að viku 144 fyrir LDL kólesteról, þríglýseríð og non-HDL kólesteról sem námu  $-54,2$  mg/dl,  $-47,5$  mg/dl og  $-63,7$  mg/dl, í sömu röð, og hlutfallslegum meðalbreytingum sem námu  $-31,2\%$ ,  $-19,1\%$  og  $-30,3\%$ , í sömu röð. Hækkan á gildum fyrir HDL kólesteról kom fram, með meðaltalshækkun frá grunnigildi til viku 144 sem nam  $10,2$  mg/dl og hlutfallslega meðaltalshækkun sem nam  $39,7\%$ .

#### Niðurstöður úr vefjasýnum úr lifur hjá börnum og fullorðnum

Vefjasýni úr lifur er viðurkenndur staðall fyrir vefjafræðilegt mat á virkni lifrarsjúkdóms og trefjunar, þrátt fyrir takmarkanir eins og breytileika sýna, hugsanlega fylgikvilla ífarandi aðgerða og huglæga stigagjöf.

Vefjasýni úr lifur frá 59 sjúklingum sem skráðir voru í rannsóknirnar LAL-CL02 og LAL-CL06 voru metin af óháðum meinafræðingi á miðlægri rannsóknarstofu, sem var blindaður fyrir tímapunki mats og meðferðarverkefni. Öll vefjasýni voru metin á hálf-meginlegan (semi-quantitatively) hátt með tilliti til vefjafræðilegra eiginleika eins og stiga á trefjunarskala Ishak (Ishak Fibrosis Score), bólgu í lifrarportí (portal), bólgu í lifrarblaði (lobular), fituhrörnunar í stórum lifrarblöðrum (macrovesicular steatosis) og fituhrörnunar í litlum lifrarblöðrum (microvesicular steatosis). Tölvustýrðar formmælingar voru notaðar til að mæla hlutfall fituhrörnunar, trefjaðra frumna, kollagens og stórra átfrumna.

Vefjasýni úr lifur voru metanleg á trefjunarkvarða Ishak hjá 59 sjúklingum í upphafi og 38 sjúklingum í mánuði 12 (sem þýðir eftir 12 mánaða útsetningu fyrir sebelípasa alfa). Alls höfðu 36 sjúklingar stig á Ishak-kvarða bæði í upphafi og í mánuði 12.

Í upphafi voru 3 af 59 sjúklingum (5%) með 0 stig á Ishak-kvarða (engin trefjun) og 15 (25%) sjúklingar með 6 stig á Ishak-kvarða, sem bendir til varanlegrar eða langt genginnar skorpulifrar. Stig á Ishak-kvarða lækkuðu fram að mánuði 12, þegar 9 af 38 sjúklingum (24%) voru með 0 stig á Ishak-kvarða og 7 sjúklingar (18%) voru með 6 stig á Ishak-kvarða. Alls höfðu stig á Ishak-kvarða lækkað eða staðið í stað hjá 31 af 36 sjúklingum (86,1%) í mánuði 12. Tíu sjúklingar (28%) voru með lækkun um  $\geq 2$  stig á Ishak-kvarða frá upphafsgildi að mánuði 12, þar á meðal breytingar frá stigi 2 í stig 0, frá stigi 3 í stig 1 og 0, frá stigi 5 í stig 0 ( $> 3$  stiga lækkun) og frá stigi 6 í stig 4 og 3. Þessir 10 sjúklingar sem höfðu náð lækkun um  $\geq 2$  stig á Ishak-kvarða sýndu allir einnig fram á verulegar

framfarir í öðru rannsóknartengdu mati, svo sem lækkun á ALT, LDL kólesteróli, HDL kólesteróli og non-HDL kólesteróli á sama tímabili.

Á grundvelli skilyrða fyrir inntöku í rannsóknina var almennt gert ráð fyrir að sjúklingar í rannsókn LAL-CL06 væru með meiri skorpulifur og sjúkdóm sem væri erfiðari viðureignar heldur en sjúklingar í rannsókn LAL-CL02 vegna lifrarsjúkdóms sem var lengra genginn í upphafi rannsóknarinnar. Niðurstöður úr vefjasýni úr lifur í rannsóknnum LAL-CL02 og LAL-CL06 voru í samræmi við hvora aðra. Í upphafi beggja rannsóknanna var meirihluti sjúklinga með fituhrörnun í litlum lifrablöðrum (57 af 59, 97%), þar af voru 45 af 59 sjúklingum (76%) með 4 stig (á kvarðanum 0–4, þar sem veruleg fituhrörnun er skilgreind sem 4 og jafngildir því að > 66% lifrarfrumna séu með breytingar að hluta eða öllu leyti (involvement/replacement), eins og búist var við m.t.t. undirliggjandi sjúkdóms. Í mánuði 12 lækkaði hlutfall sjúklinga með verulega fituhrörnun í litlum lifrablöðrum, en hjá 17 af 38 sjúklingum (45%) voru > 66% lifrarfrumna með breytingar að hluta eða öllu leyti (4 stig).

## Börn

Áttatíu og átta af 125 sjúklingum (70%) sem fengu sebelípasa alfa í klínískum rannsóknum voru börn og unglingar að aldri (1 mánaðar til 18 ára) þegar þau fengu fyrsta skammtinn. Fyrirliggjandi upplýsingar er að finna í kafla 4.8 og 5.1.

## Skrásetning á sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa

Heilbrigðisstarfsfólk eru hvatt til að taka þátt í skrásetningu á öllum sjúklingum sem greinast með skort á leysikornasýrulípasa í skrá yfir sjúklinga með skort á leysikornasýrulípasa.

## 5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf sebelípasa alfa hjá börnum og fullorðnum voru ákvörðuð með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá 102 sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa sem fengu innrennsli í bláæð með sebelípasa alfa í 4 klínískum rannsóknum, LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 og LAL-CL06 (tafla 4).

Áætlaðar breytur fyrir lyfjahlvörf og útsetningu fyrir sebelípasa alfa í klínískum rannsóknum eru skráðar eftir aldurshópum í töflu 4.

**Tafla 4: Meðaltal (staðalfrávik) áætlaðra breyta fyrir lyfjahlvörf og útsetningu eftir gjöf á endurteknum 1 mg/kg skammti af sebelípasa alfa handa sjúklingum með LAL-skort eftir aldurshópi**

Breyta	Aldur < 4 ára (N = 5)	Aldur 4 til < 12 ára (N = 32)	Aldur 12 til < 18 ára (N = 34)	≥ 18 ára (N = 31)
CL (l/klst.)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/klst.)	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>½β</sub> (klst.)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC <sub>ss</sub> (ng × klst./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)

Athugasemd: Áætluð gildi eru fengin úr gögnum úr rannsóknum LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 og LAL-CL06.

AUC<sub>ss</sub> = flatarmál undir sermiþéttiferli við jafnvægi; CL = úthreinsun; C<sub>max,ss</sub> = hámarksþéttni í sermi við jafnvægi; PK = lyfjahlvörf; Q = útlæg úthreinsun; t<sub>½β</sub> = helmingunartími brotthvarfs; V<sub>c</sub> = dreifingarrúmmál miðhólfs (e. central volume of distribution); V<sub>ss</sub> = dreifingarrúmmál við jafnvægi

## Línulegt/ólínulegt samband

Ekki er hægt að draga neina ályktun um hvort lyfjahlvörf sebelípasa alfa séu línuleg þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hvað varðar aukningu á útsetningu. Engin uppsöfnun lyfsins

hefur komið í ljós eftir gjöf á 1 mg/kg eða 3 mg/kg einu sinni aðra hverja viku, þrátt fyrir að athuganir á uppsöfnun lyfsins eftir gjöf á 3 mg/kg aðra hverja viku séu byggðar á takmörkuðum fjölda sjúklinga. Ekki er búist við uppsöfnun eftir gjöf einu sinni í viku byggt á tiltölulega hraðri úthreinsun lyfsins.

### Sérstakir sjúklingahópar

Í þýðisgreiningu með skýribreytu á lyfjahvarfafræðilíkani sebelípasa alfa sáust engin marktæk áhrif aldurs, kyns og ensímþroska á úthreinsun (CL) og dreifingarrúmmál miðhólfs ( $V_c$ ) fyrir sebelípasa alfa. Líkamsþyngd og líkamsyfirborð eru mikilvægar breytur hvað varðar úthreinsun. Sebelípasi alfa hefur ekki verið rannsakaður hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf sebelípasa alfa hjá öðrum kynþáttum en hvítum.

Sebelípasi alfa er prótín og gert er ráð fyrir að hann brotni niður með efnaskiptum sem fara fram með vatnsrofi á peptíðum. Þar af leiðandi er ekki búist við að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf sebelípasa alfa. Skortur er á upplýsingum um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Brotthvarf sebelípasa alfa um nýru er talið eiga lítinn þátt í úthreinsunarferlinu. Skortur er á upplýsingum um sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

### Ónæmingargeta

Eins og við á um öll meðferðarprótein er þróun ónæmingargetu möguleg (sjá kafla 4.8).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og öpum eða rannsókna á frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs, burðarmálsþroska og þroska eftir fæðingu hjá rottum og kaninum. Langtímarannsóknir á eiturverkunum hjá ungum krabbaloðöpum (cynomolgus) sýndu engar eiturverkanir við skammta allt að 3 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir ungbörn og 10 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna/börn. Engar skaðlegar niðurstöður komu fram í rannsóknum á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum og kaninum við skammta allt að 10 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna/börn og á frjósemi hjá rottum, burðarmálsþroska og þroska eftir fæðingu við skammta allt að 10 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna/börn.

Rannsóknir til að meta stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif sebelípasa alfa hafa ekki verið gerðar.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumsítrat  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Sermisalbúmín úr mönnum  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

Órofin hettuglós: 2 ár.

Eftir þynningu: Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegt geymsluþol lyfsins er 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C eða allt að 12 klukkustundir undir 25 °C.

Með tilliti til örverufræði á að nota þynntu lausnina strax. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klst. við 2 °C til 8 °C eða allt að 12 klukkustundir undir 25 °C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgiltar sæfðar aðstæður.

#### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### 6.5 Gerð íláts og innihald

Glært hettuglas úr gleri (gerð I) með silíkonhúðuðum bútýlgúmmítappa og álinnsigli með plasthettu sem inniheldur 10 mg af þykkni.

Pakkingastærð: 1 hettuglas.

#### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas af KANUMA er eingöngu einnota. Þynna verður KANUMA með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn að viðhafðri smitgát.

Gefa skal þynntu lausnina með innrennslissetti með litla prótínbindingu sem búið er slöngu með 0,2 µm síu sem bindur prótín lítið og hefur stærra yfirborðsflatarmál en 4,5 cm<sup>2</sup>, eftir framboði til að koma í veg fyrir stíflun á síu.

#### Undirbúningur fyrir innrennslis með sebelípasa alfa

KANUMA skal undirbúa og nota samkvæmt eftirfarandi skrefum. Viðhafa skal smitgát.

- Ákveða skal hve mörg hettuglös á að þynna fyrir innrennslislið á grundvelli þyngdar sjúklingsins og ávísaðs skammts.
- Mælt er með því að láta hettuglös með KANUMA ná stofuhita milli 15 °C og 25 °C fyrir þynningu til að lágmarka hættuna á myndun sebelípasa alfa prótínagna í lausninni. Hettuglösinn mega ekki standa utan kælis lengur en í 24 klukkustundir áður en lyfið er þynnt fyrir innrennslisli. Hettuglösinn má ekki frysta, hita eða setja í örbylgjuofn og skulu varin gegn ljósi.
- Ekki má hrista hettuglösinn. Áður en lyfið er þynnt skal skoða þykknið í hettuglösunum; þykknið á að vera tært eða örlítið ópallýsandi, litlaust eða lítillaga litað (gult). Þar sem þetta er prótínþykkni getur væg kekkjun (þ.e. þunnar, hálfglærar trefjar) verið til staðar í þykkni hettuglassins sem kemur ekki að sök við notkun.
- Ekki skal nota þykknið ef það er skýjað eða ef aðskotaagnir eru til staðar.
- Draga skal hægt upp allt að 10 ml af þykkni úr hverju hettuglasi og það þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn. Sjá ráðlagt heildarmagn innrennslis eftir þyngd í töflu 5. Blanda skal lausnina varlega og hana má ekki hrista.

**Tafla 5: Ráðlagt innrennslisrúmmál\***

Þyngd (kg)	1 mg/kg skammtur	3 mg/kg skammtur	5 mg/kg skammtur**
	Heildarrúmmál innrennslis (ml)	Heildarrúmmál innrennslis (ml)	Heildarrúmmál innrennslis (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

\* Magn innrennslis skal byggja á ávísuðum skammti og skal undirbúið fyrir lokapéttni sebelípasa alfa sem er 0,1–1,5 mg/ml.

\*\* Handa sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa (LAL) sem kemur fram á fyrstu 6 mánuðum ævinnar sem ekki ná fullnægjandi klínískri svörun með skammtinum 3 mg/kg.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1033/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. ágúst 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. apríl 2020

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### • Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu Kanuma í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi leita samþykkis á innihaldi og framsetningu fræðsluefnisins, þ. á m. samskiptamiðlun, dreifingarfyrríkomulagi og öðrum þáttum, hjá lögbæru yfirvaldi í hverju landi fyrir sig.

Fræðsluefninu er ætlað að hvetja heilbrigðisstarfsfólk til að skrásetja sjúklinga í framskyggnu skrána fyrir klínískar afleiðingar sjúkdóms hjá sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa (LAL) til að hægt sé að fylgjast með verkun og öryggi Kanuma (skrá yfir sjúklinga með skort á leysikornasýrulípasa), einkum með tilliti til ofnæmisviðbragða, þ.m.t. bráðaofnæmis og mótefnamyndunar (ADA) gegn lyfinu, sem hefur áhrif á svörun við lyfinu.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að að allir heilbrigðisstarfsmenn sem vænta má að noti Kanuma í hverju aðildarríki þar sem Kanuma er markaðssett, hafi aðgang að fræðsluefninu. Fræðsluefnið á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Leiðbeiningarnar fyrir lækinn skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Varnaðarorð og varúðarreglur varðandi hættu á ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmis- eða mótefnamyndunar, með sérstakri tilvísun til einkenna, tíma fram að fyrstu einkennum og alvarleika.
- Upplýsingar um meðferð sjúklinga sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi.
- Upplýsingar um hvernig fylgjast skuli með hugsanlegri mótefnamyndun eftir að meðferð með Kanuma er hafin, sérstaklega hjá sjúklingum sem nota Kanuma og fá klínískt mikilvæg ofnæmisviðbrögð eða hugsanlegt tap á klínískri svörun.
- Upplýsingar til heilbrigðisstarfsfólks um að það sé á ábyrgð markaðsleyfishafa að útvega próf til að hægt sé að hafa eftirlit með sjúklingum sem eru jákvæðir fyrir mótefnamyndun, ásamt upplýsingum um fyrirkomulag við að panta prófið.
- Upplýsingar um skrána yfir sjúklinga með skort á leysikornasýrulípasa, þ.m.t. mikilvægi skrásetningar á sjúklingum, einnig þeim sem ekki hafa fengið meðferð með Kanuma, ásamt fyrirkomulagi þátttökunnar.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Skrásetning á sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa (LAL Deficiency Registry): Fjölsetra, framskyggn skrásetning án inngríps á klínískri útkomu sjúkdóms hjá sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa til að öðlast frekari skilning á sjúkdómnum, framvindu hans og tengdum fylgikvillum, ásamt því að meta langtímaverkun (eðlileg lifrarstarfsemi) og öryggi Kanuma (einkum ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, og mótefnamyndun gegn lyfinu sem hugsanlega hefur áhrif á svörun við lyfinu) samkvæmt samþykktri aðferðarlýsingu.	Bráðabirgðaskýrslur væntanlegar á tveggja ára fresti  Gert er ráð fyrir loka rannsóknarskýrslu í janúar 2027

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

KANUMA 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
sebelipase alfa

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af þykkni inniheldur 2 mg af sebelípasa alfa. Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af sebelípasa alfa í 10 ml lausnar.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:  
Natríumsítrat  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Sermisalbúmín úr mönnum  
Vatn fyrir stungulyf  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas með 10 ml  
20 mg/10 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.  
Má ekki hrista.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1033/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC {númer}  
SN {númer}  
NN {númer}



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**10 ml HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

KANUMA 2 mg/ml sæft þykkni  
sebelipase alfa  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

20 mg/10 ml

**6. ANNAD**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### KANUMA 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn sebelípasi alfa (sebelipase alfa)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram hjá þér eða barni þínu. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um KANUMA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota KANUMA
3. Hvernig gefa á KANUMA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á KANUMA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um KANUMA og við hverju það er notað

KANUMA inniheldur virka efnið sebelípasa alfa. Sebelípasa alfa svipar til ensímsins leysikornasýrulípasa (LAL), sem kemur náttúrulega fyrir í líkamanum og líkaminn notar til að brjóta niður fitu. Lyfið er notað til að meðhöndla sjúklinga á öllum aldri sem þjást af skorti á leysikornasýrulípasa (e. lysosomal acid lipase deficiency).

Skortur á leysikornasýrulípasa er erfðasjúkdómur sem leiðir til lifrarskemmda, hækkunar á kólesteróli í blóði og annarra fylgikvilla vegna uppsöfnunar á ákveðnum fitutegundum (kólesterýl-esterum og þríglýseríðum).

#### Hvernig KANUMA verkar

Þetta lyf er ensímuppbótarmeðferð. Þetta þýðir að það bætir upp fyrir leysikornasýrulípasaensímið sem vantar eða er gallað hjá sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa. Lyfið verkar með því að draga úr uppsöfnun fitu sem veldur fylgikvillum, þar á meðal vaxtarskerðingu, lifrarskemmdum og hjartakvillum. Auk þess bætir það gildi fitu í blóðinu, þar á meðal hækkaðs LDL-kólesteróls („slæmt kólesteról“) og þríglýseríða.

#### 2. Áður en byrjað er að nota KANUMA

##### Ekki má gefa þér KANUMA

- Ef þú eða barnið þitt hafið fengið lífshættuleg ofnæmisviðbrögð við sebelípasa alfa sem ekki er hægt að meðhöndla þegar þú eða barnið þitt fáið lyfið aftur, eða við eggjum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

- Ef þú eða barnið þitt fáið meðferð með KANUMA gætir þú eða barnið þitt fengið aukaverkun við lyfjagjöfina eða á næstu klukkustundum eftir innrennslíð (sjá kafla 4). Þetta kallast innrennslisviðbrögð og þau geta stundum verið alvarleg og falið í sér ofnæmisviðbrögð sem gætu verið lífshættuleg og krefjast læknismeðferðar. Þegar þér eða barninu þínu er gefið

KANUMA í fyrsta skipti á heilbrigðisstarfsmaður að hafa eftirlit með þér eða barninu þínu í eina klukkustund til að athuga hvort einhver innrennslisviðbrögð koma fram. **Ef þú eða barnið þitt finnur fyrir alvarlegri innrennslisviðbrögð við innrennslid skaltu leita til læknis án tafar.** Ef þú eða barnið þitt fáið innrennslisviðbrögð gætu þér eða barninu þínu verið gefin önnur lyf til viðbótar til að meðhöndla eða koma í veg fyrir síðari viðbrögð. Á meðal þessara lyfja gætu verið andhistamín, hitalækkandi lyf og/eða barksterar (tegund af bólgueyðandi lyfjum).

Ef innrennslisviðbrögðin eru alvarleg gæti lækurinn stöðvað KANUMA innrennslid og hafið aðra viðeigandi lækning meðferð fyrir þig eða barnið þitt.

- Myndun prótína í blóði gegn KANUMA, einnig kölluð mót efni gegn lyfjum, getur komið fyrir meðan á meðferðinni stendur. Láttu lækurinn vita ef þú finnur fyrir minnkaðri verkun KANUMA.
- Þetta lyf getur innihaldið prótín úr eggjum. Ef þú eða barnið þitt eruð með ofnæmi fyrir eggjum eða sögu um eggjaofnæmi skaltu segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því. (Sjá **Ekki má gefa þér KANUMA**).

### **Notkun annarra lyfja samhliða KANUMA**

Látið lækurinn vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið þitt notið, hafið nýlega notað eða kunnið að nota.

### **Meðganga**

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun sebelípasa alfa á meðgöngu. Til öryggis á ekki að gefa þér KANUMA ef þú ert barnshafandi.

### **Brjóstgjöf**

Ekki er þekkt hvort sebelípasi alfa skilst út í brjóstamjólk. Láttu lækurinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar að vera með barn á brjósti. Lækurinn mun hjálpa þér að ákveða hvort þú átt að hætta brjóstgjöfinni eða hætta á meðferð með KANUMA með tilliti til ávinnings brjóstgjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir þig.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

KANUMA getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir sebelípasa alfa eru m.a. sundl, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **KANUMA inniheldur natríum**

Lyfið sem er þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi, lausn til notkunar í bláæð inniheldur 33 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í ráðlögðum skammti. Það jafngildir 1,7% af daglegri hámarksinntöku natríums fyrir fullorðna. Láttu lækurinn vita ef þú eða barnið þitt eruð á natríumskertu fæði.

## **3. Hvernig gefa á KANUMA**

Skammturinn sem þú eða barnið þitt fáið byggist á líkamsþyngd þinni eða barnsins.

### **Ungbörn (<6 mánaða)**

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga sem fá sjúkdómseinkennin sem ungbörn er 1 mg/kg eða 3 mg/kg einu sinni í viku. Hugsanlega verður skammtinum breytt en það fer eftir því hversu vel barnið þitt svarar meðferðinni.

### **Börn og fullorðnir**

Ráðlagður skammtur er 1 mg á kg líkamsþyngdar einu sinni aðra hvora viku með dreypi í bláæð. Hugsanlega verður skammtinum breytt en það fer eftir því hversu vel þú eða barnið þitt svarar meðferðinni.

Hvert innrennsli tekur um það bil 1–2 klukkustundir. Hugsanlegt er að lækningin eða hjúkrunarfræðingur fylgist með þér eða barninu þínu í klukkustund eftir að innrennslinu lýkur. Hefja ætti meðferð með KANUMA á sem yngstum aldri, en hún er ætluð til langtímanotkunar.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sér um að gefa þér eða barninu þínu KANUMA með innrennsli í bláæð. Lyfið verður þynnt áður en það er gefið þér eða barninu þínu.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Borið hefur á aukaverkunum hjá sjúklingum meðan á lyfjagjöf stendur eða stuttu eftir hana (innrennslisviðbrögð). Á meðal alvarlegustu aukaverkana geta verið ofnæmisviðbrögð (mjög algengar [geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum] hjá ungbörnum yngri en 6 mánaða, og algengar [geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum] hjá börnum og fullorðnum) en á meðal einkenna eru öndunarerfiðleikar, hröð öndun, hraður hjartsláttur, óþægindi fyrir brjósti, væg bólga í augnlokum, rauðhlaupin augu, nefrennsli, roði, ofsakláði, kláði, niðurgangur, fölvi, öngljóð, minnkað súrefnismagn í blóði, roði í húð og skapstygð. **Ef þú eða barnið þitt finnið fyrir slíkum aukaverkunum, skaltu leita til læknis án tafar.** Ef þú eða barnið þitt fáið innrennslisviðbrögð gætu þér eða barninu verið gefin önnur lyf til viðbótar til að meðhöndla eða koma í veg fyrir síðari viðbrögð. Ef innrennslisviðbrögðin eru alvarleg getur verið að lækningin stöðvi innrennslið með KANUMA í bláæð og hefji aðra viðeigandi læknismeðferð.

##### **Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) sem tilkynnt hefur verið um hjá ungbörnum (1 til 6 mánaða) eru:**

Ofnæmi (skapstygð, æsingur, uppköst, ofsakláði, exem, kláði, fölvi og ofnæmi fyrir lyfjum), alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)

Þroti í augnlokum

Hraður hjartsláttur

Öndunarerfiðleikar

Niðurgangur, uppköst

Útbrot, upphleypt útbrot

Hiti

Minnskað súrefnismagn í blóði, hækkaður blóðþrýstingur, hröð öndun, myndun prótína í blóði

##### **Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 eða fleiri einstaklingum) sem tilkynnt hefur verið um hjá börnum og unglíngum (4 til 18 ára) og fullorðnum eru:**

Ofnæmi (hrollur, exem, bjúgur í barkakýli, ógleði, kláði og ofsakláði)

Sundl

Magaverkur, niðurgangur

Þreyta, hiti

##### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) sem tilkynnt hefur verið um hjá börnum og unglíngum (4 til 18 ára) og fullorðnum eru:**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð)

Hraður hjartsláttur

Roði í húð, lágur blóðþrýstingur

Mæði

Magapemba

Útbrot, rauð þrútin húð

Óþægindi fyrir brjósti, viðbrögð á innrennslistað

Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum eru svipuð og hjá fullorðnum.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir sem þú eða barnið þitt fáið. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á KANUMA**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa. Má ekki hrista. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fyrir þynntar lausnir er ráðlagt að nota lyfið þegar í stað. Ef lyfið er ekki notað strax má geyma þynntu lausnina í allt að 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C eða í allt að 12 klukkustundir undir 25 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **KANUMA inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er sebelípasi alfa. Hver ml af þykkni inniheldur 2 mg af sebelípasa alfa. Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af sebelípasa alfa í 10 ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríumsítrat (sjá kafla 2 undir „KANUMA inniheldur natríum“), sítrónusýrueinhýdrat, sermisalbúmín úr mönnum og vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti KANUMA og pakkingastærðir**

KANUMA er afgreitt sem innrennislíþykkni, lausn (sæft þykkni). Það er tær eða örlítið ópallýsandi og litlaus eða lítillaga lituð lausn.

Pakkingastærðir: 1 hettuglas inniheldur 10 ml af þykkni.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

#### Markaðsleyfishafi

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

#### Framleiðandi:

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5UA  
Bretland

Alexion Pharma International Operations Limited  
College Business and Technology Park

Blanchardstown Road North  
Dublin 15  
D15 R925  
Írland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

**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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

-----  
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Hvert hettuglas af KANUMA er eingöngu einnota. Þynna verður KANUMA með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn að viðhafðri smitgát.

Gefa skal þynntu lausnina með innrennslissetti með litla prótínbindingu sem búið er slöngu með 0,2 µm síu sem bindur prótín lítið og hefur stærra yfirborðsflatarmál en 4,5 cm<sup>2</sup>, eftir framboði til að koma í veg fyrir stíflun á síu.

**Undirbúningur fyrir innrennsli með sebelípasa alfa**

KANUMA skal undirbúa og nota samkvæmt eftirfarandi skrefum. Viðhafa skal smitgát.

- Ákveða skal hve mörg hettuglös á að þynna fyrir innrennslið á grundvelli þyngdar sjúklingsins og ávísaðs skammts.
- Mælt er með því að láta hettuglös með KANUMA ná stofuhita milli 15 °C og 25 °C fyrir þynningu til að lágmarka hættuna á myndun sebelípasa alfa prótínagna í lausninni. Ekki skal láta hettuglösina standa utan kælis lengur en í 24 klukkustundir áður en lyfið er þynnt fyrir innrennsli. Hettuglösina má ekki frysta, hita eða setja í örbylgjuofn og þau skal verja gegn ljósi.
- Ekki má hrista hettuglösina. Áður en lyfið er þynnt skal skoða þykknið í hettuglösunum; þykknið á að vera tært eða örllítið ópallýsandi, litlaust eða lítillauga litað (gult). Þar sem þetta er prótínþykkni getur væg hnatfelling (þ.e. þunnar, háflglærar trefjar) verið til staðar í þykkni hettuglassins, þrátt fyrir það má nota þykknið.
- Notið ekki ef þykknið er skýjað eða ef aðskotaagnir eru til staðar.
- Draga skal hægt upp allt að 10 ml af þykkni úr hverju hettuglasi og það þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislyfi, lausn. Sjá ráðlagt heildarmagn innrennslis eftir þyngd í töflu 1. Blanda skal lausnina varlega og hana má ekki hrista.

**Tafla 1: Ráðlagt innrennslisrúmmál\***

	<b>1 mg/kg skammtur</b>	<b>3 mg/kg skammtur</b>	<b>5 mg/kg skammtur**</b>
--	-----------------------------	-----------------------------	-------------------------------



<b>Þyngd (kg)</b>	<b>Heildarrúmmál innrennsli (ml)</b>	<b>Heildarrúmmál innrennsli (ml)</b>	<b>Heildarrúmmál innrennsli (ml)</b>
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

\* Magn innrennsli skal byggja á ávísuðum skammti og skal undirbúið fyrir lokaþéttni sebelípasa alfa sem er 0,1–1,5 mg/ml.

\*\* Handa sjúklingum með skort á leysikornasýrulípasa (LAL) sem kemur fram á fyrstu 6 mánuðum ævinnar sem ekki ná fullnægjandi klínískri svörun með skammtinum 3 mg/kg.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.