

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KANUMA 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato ml yra 2 mg sebelipazės alfa (*sebelipasum alfa*)*.

Kiekviename 10 ml flakone yra 20 mg sebelipazės alfa.

* gaminama transgeninių *Gallus* kiaušinio baltyme, taikant rekombinantinės DNR (rDNR) technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
kiekviename flakone yra 33 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek spalvotas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

KANUMA skirtas ilgalaikiai pakeičiamajai fermentų terapijai (PFT) bet kokio amžiaus pacientams, sergantiems lizosomų rūgštinės lipazės (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL) stoka.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą KANUMA turi prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis patirties gydant LAL stoka, kitais medžiagų apykaitos sutrikimais ar lėtinėmis kepenų ligomis sergančius pacientus. KANUMA turi skirti išmokytas sveikatos priežiūros specialistas, kuris sugeba teikti skubiąją medicinos pagalbą.

Dozavimas

Svarbu gydymą pradėti kuo anksčiau diagnozavus LAL stoka.

Prevencinių priemonių taikymo ir padidėjusio jautrumo reakcijų stebėsenos instrukcija pateikiama 4.4 skyriuje. Atsiradus padidėjusio jautrumo reakcijai reikia apsvarstyti parengtinį gydymą pagal priežiūros standartą (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems per pirmuosius 6 gyvenimo mėnesius pasireiškė greitai progresuojanti LAL stoka
Rekomenduojama pradinė dozė kūdikiams (jaunesniems kaip 6 mėn.), kuriems pasireiškė greitai progresuojanti LAL stoka, yra 1 mg/kg, arba 3 mg/kg skiriant intravenine infuzija kartą per savaitę,

priklausomai nuo paciento klinikinės būklės. Galima spręsti dėl didesnės pradinės 3 mg/kg dozės skyrimo, atsižvelgiant į ligos sunkumą ir greitą ligos progresavimą.

Galima svarstyti dozės didinimą remiantis neoptimaliu atsaku į klinikinius ir biocheminius kriterijus, įskaitant, pvz., jei vaikas blogai auga (ypač vertinant pagal žasto vidurinės viršutinės dalies apimtį, VVDA), blogėja biocheminiai žymenys (pvz., kepenų transaminazių, feritino, C reaktyvaus baltymo ir krešėjimo parametrai), jei persistuoja ar blogėja organomegalija, dažniau pasireiškia interkurentinės infekcijos ir yra nuolatinis kitų simptomų (pvz., virškinimo trakto simptomų) blogėjimas:

- esant neoptimaliam klinikiniam atsakui, reikia spręsti dėl dozės didinimo iki 3 mg/kg;
- esant nuolatiniam neoptimaliam klinikiniam atsakui, reikia spręsti dėl tolesnio dozės didinimo iki 5 mg/kg.

Toliau dozės koregavimas, pvz., dozės mažinimas arba dozės intervalo ilginimas, gali būti atliekamas individualiai, atsižvelgiant į terapinių tikslų pasiekimą ir išlaikymą. Klinikinių tyrimų metu buvo vertintos 0,35–5 mg/kg kartą per savaitę dozės, vienam pacientui buvo skirta didesnė - 7,5 mg/kg dozė kartą per savaitę. Didesnės kaip 7,5 mg/kg dozės tirtos nebuvo.

Vaikai ir suaugusieji, kuriems pasireiškė LAL stoka

Rekomenduojama dozė vaikams ir suaugusiesiems, nesergantiems greitai progresuojančia LAL stoka iki 6 mėnesių amžiaus, yra 1 mg/kg skiriant intravenine infuzija kas antrą savaitę. Galima svarstyti dozės padidinimą iki 3 mg/kg kartą per savaitę, remiantis neoptimaliu atsaku į klinikinius, biocheminius kriterijus, įskaitant; pvz., prastą augimą, persistuojančius arba blogėjančius biocheminius žymenis (pvz., kepenų pažeidimo parametrai (ALT, AST), lipidų metabolizmo parametrai (BC, MTL-c, DTL-c, TG), jei persistuoja ar blogėja organomegalija ir yra nuolatinis kitų simptomų (pvz., virškinimo trakto simptomų) blogėjimas.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis turimomis sebelipazės alfa farmakokinetikos ir farmakodinamikos žiniomis, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis turimomis sebelipazės alfa farmakokinetikos ir farmakodinamikos žiniomis, pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Senyvų (≥ 65 metų) pacientų populiacija

Sebelipazės alfa saugumas ir veiksmingumas vyresniems nei 65 metų pacientams nevertintas ir šiems pacientams negalima rekomenduoti alternatyvaus dozavimo (žr. 5.1 skyrių).

Viršsvorio turintys pacientai

Sebelipazės alfa saugumas ir veiksmingumas viršsvorio turintiems pacientams nebuvo kruopščiai vertintas ir šiuo metu šiems pacientams negalima rekomenduoti alternatyvaus dozavimo.

Vaikų populiacija

Kūdikiams, kuriems patvirtintas dauginis organų nepakankamumas, sebelipazės alfa skiriama tik gydančio gydytojo sprendimu.

Vartojimo metodas

KANUMA skirtas tik leisti į veną (i.v.).

Visą infuzijos tūrį reikia suleisti per apytiksliai 2 valandas. Nustačius, kad pacientas toleruoja 1 mg/kg dozę, gali būti svarstoma 1 valandos trukmės infuzija (rekomenduojamus infuzijos tūrius žr. 6.6 skyriuje). Padidinus dozę infuzijos trukmę galima pailginti.

KANUMA reikia leisti per 0,2 µm filtrą (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Gyvybei pavojingas padidėjęs jautrumas (anafilaksinė reakcija) veikliajai medžiagai, kai mėginimai atnaujinti gydymą yra nesėkmingi, arba kiaušiniui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją

Sebelipazė alfa gydytiems pacientams buvo nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją; žr. 4.8 skyrių. Todėl, kai skiriama sebelipazė alfa, turi būti lengvai prieinamos atitinkamos medicinos pagalbos priemonės. Jeigu pasireiškė sunkios reakcijos, reikia nedelsiant sustabdyti sebelipazės alfa infuziją ir pradėti atitinkamą gydymą. Po sunkios reakcijos reikia apsvarstyti pakartotinio sebelipazės alfa leidimo naudą ir riziką santyki.

Po pirmos sebelipazės alfa infuzijos, įskaitant pirmą padidintos dozės infuziją, pacientą reikia stebėti 1 valandą dėl anafilaksijos ar sunkių padidėjusio jautrumo požymių ar simptomų.

Padidėjusio jautrumo reakcijų gydymas gali būti laikinas infuzijos nutraukimas, infuzijos greičio sumažinimas ir (arba) gydymas antihistamininiais vaistais, antipiretikais ir (arba) kortikosteroidais. Pacientams, kuriems infuzijos metu pasireiškė alerginių reakcijų, leidžiant pakartotinai, reikia būti atsargiems. Nutrauktą infuziją galima atnaujinti mažesniu greičiu, ją didinant, kol pacientas toleruoja. Parengtinis gydymas antipiretikais ir (arba) antihistamininiais vaistinėmis preparatais gali užkirsti kelią kitoms reakcijoms tais atvejais, kai reikėjo simptominio gydymo.

Sunkių infuzijos reakcijų atveju ir nesant pakankamo ar nesant jokio poveikio, pacientus reikia ištirti, ar nėra antikūnų.

Šiame vaistiniame preparate gali būti kiaušinio baltymo pėdsakų. Pacientai, alergiški kiaušiniui, į klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo (žr. 4.3 skyrių).

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visus terapinius baltymus, gali pasireikšti imunogeniškumas. Klinikinėje sebelipazės alfa tyrimo programoje pacientams buvo reguliariai atliekami anti-sebelipazės alfa antikūnų prieš vaistą (APV) tyrimai, siekiant nustatyti galimą sebelipazės alfa imunogeniškumą. Pacientams, kurių APV tyrimas buvo teigiamas, taip pat buvo atliekamas slopinamojo antikūnų aktyvumo tyrimas. Klinikinių tyrimų metu tam tikrais laiko momentais po tyrimo pradžios buvo nustatytas slopinamasis aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Bendrai negalima daryti išvadų apie ryšį tarp APV/NAK susidarymo ir susijusių padidėjusio jautrumo reakcijų ar nepakankamo klinikinio atsako.

Klinikinių tyrimų metu 3 pacientams, homozigotams pagal genotipą su delecija, kuri įtakoja abu genų – lipazės A, lizosomų rūgštinės, [LIPA] ir cholesterolio 25-hidroksilazės – alelius, pasireiškė slopinamasis antikūnų aktyvumas, siejamas su neoptimaliu klinikiniu atsaku. Šiems pacientams buvo skiriama imunomoduliacinė terapija atskirai arba kartu su hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT) arba kaulų čiulpų transplantacija (KČT), dėl to pagerėjo klinikinis atsakas į sebelipazę alfa.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra 33 mg natrio, tai atitinka 1,7 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Jis skiriamas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) infuziniame tirpale (žr. 6.6 skyrių). Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kadangi sebelipazė alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas, dalyvauti citochromo P450 ar kitų vaistų sąveikoje jis neturėtų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie sebelipazės alfa vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu sebelipazės alfa geriau nevartoti.

Žindymas

Žindančių moterų tyrimų duomenų nėra. Nežinoma, ar sebelipazė alfa išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo sebelipaze alfa.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie sebelipazės alfa poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais vaisingumo sutrikimų neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KANUMA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Pranešta apie nepageidaujamas svaigulio reiškinius vartojant sebelipazę alfa, kurie gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Toliau aprašyti duomenys atspindi sebelipazės alfa poveikį 125 pacientams klinikinių tyrimų metu skiriant dozes nuo 0,35 mg/kg kas antrą savaitę iki 7,5 mg/kg kartą per savaitę (žr. 5.1 skyrių), gydymas truko nuo 1 dienos iki 60,5 mėnesio (5 metų).

Iš 106 vaikų ir suaugusiųjų, dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, 102 (96,2 %) vartojo sebelipazės alfa 1 mg/kg dozę kas antrą savaitę, o ekspozicijos trukmės mediana buvo 33 mėnesiai (6,59 mėnesio). Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių 19 kūdikių ekspozicijos trukmės mediana buvo 35,5 mėnesio (nuo 1 dienos iki 60 mėnesių).

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, kurios klinikinių tyrimų metu pasireiškė 4 % pacientų, buvo anafilaksijos požymiai ir simptomai. Tarp požymių ir simptomų buvo diskomfortas krūtinėje, junginės hiperemija, dusulys, hiperemija, akių vokų patinimas, sloga, sunkus kvėpavimo sutrikimas, tachikardija, tachipnėja, dirglumas, karščio pylimas, niežulys, dilgėlinė, stridoras, hipoksija, blyškumas ir viduriavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys 1 lentelėje apibūdina nepageidaujamas reakcijas, nustatytas kūdikiams, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo leidžiama sebelipazė alfa. Duomenys 2 lentelėje apibūdina nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vaikams ir suaugusiesiems, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo leidžiama sebelipazė alfa.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos kūdikiams, kuriems buvo leidžiama sebelipazė alfa (N=19 pacientų)

MedDRA organų sistemų klasė	MedDRA tinkamiausias terminas	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas ^a Anafilaksinė reakcija ^b	Labai dažnas
Akių sutrikimai	Akių vokų patinimas	Labai dažnas
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Labai dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kvėpavimo sutrikimas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas Viduriavimas	Labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Makulopapulinis išbėrimas	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas Hipertermija	Labai dažnas
Tyrimai	Stebimas specifinis antikūnas prieš vaistą Padidėjusi kūno temperatūra Sumažėjęs įsotinimas deguonimi Padidėjęs kraujospūdis Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis Padidėjęs kvėpavimo dažnis	Labai dažnas

^a Gali pasireikšti: dirglumas, sujaudinimas, vėmimas, dilgėlinė, egzema, niežulys, blyškumas ir padidėjęs jautrumas vaistams.

^b Pasireiškė 3 kūdikiams, kurie buvo gydomi klinikinių tyrimų metu. Nustatant anafilaksijai būdingus požymius ir (arba) simptomus vadovaujamas tinkamiausiu terminu „anafilaksinė reakcija“ ir taikomi Sampsono kriterijai.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vaikams ir suaugusiesiems, kuriems buvo leidžiama sebelipazė alfa (N=106 pacientai)

MedDRA organų sistemų klasė	MedDRA tinkamiausias terminas	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas ^b	Labai dažnas
	Anafilaksinė reakcija ^a	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Labai dažnas
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hiperemija Hipotenzija	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas Viduriavimas	Labai dažnas
	Pilvo pūtimas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Papulinis išbėrimas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Karščiavimas	Labai dažnas
	Diskomfortas krūtinėje Infuzijos vietos reakcija ^c	Dažnas
Tyrimai	Padidėjusi kūno temperatūra	Dažnas

^a Pasireiškė 2 pacientams, gydytiems klinikinių tyrimų metu. Nustatant anafilaksijai būdingus požymius ir (arba) simptomus vadovaujama tinkamiausiu terminu „anafilaksinė reakcija“ ir taikomi Sampsono kriterijai.

^b Taip pat gali pasireikšti: šaltkrėtis, egzema, gerklų edema, pykinimas, niežulys, dilgėlinė.

^c Apima: kraujosruvas infuzijos vietoje, skausmą infuzijos vietoje ir dilgėlinę infuzijos vietoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Penki pacientai iš 125 (4 %), klinikinių tyrimų metu gydytų sebelipaze alfa, įskaitant 3 iš 19 (16 %) kūdikių ir 2 iš 106 (2 %) vaikų ir suaugusiųjų, patyrė sebelipazės alfa anafilaksijai būdingų sunkių požymių ir simptomų. Anafilaksija pasireiškė infuzijos metu, praėjus jau 1 metams nuo gydymo pradžios.

Klinikinių tyrimų metu 59 iš 125 (47 %) sebelipaze alfa gydytų pacientų, įskaitant 13 iš 19 (68 %) kūdikių ir 46 iš 106 (43 %) vaikų ir suaugusiųjų, pasireiškė bent viena padėjusio jautrumo reakcija (atranka atlikta naudojant patvirtintą, iš anksto nustatytą bendrai sugrupuotų terminų rinkinį, kad būtų galima nustatyti potencialias padidėjusio jautrumo reakcijas). Požymiai ir simptomai, kurie yra arba gali būti susiję su padidėjusio jautrumo reakcija, nustatyti dviem ar daugiau pacientų, apėmė (bet neapsiribojo) pilvo skausmą, susijaudinimą, bronchų spazmą, drebulį, viduriavimą, akių vokų patinimą, egzema, veido patinimą, hipertenziją, dirglumą, gerklų edemą, lūpų tinimą, pykinimą, edemą, blyškumą, niežėjimą, karščiavimą arba padidėjusią kūno temperatūrą, išbėrimą, tachikardiją, dilgėlinę ir vėmimą. Dauguma reakcijų pasireiškė infuzijos metu arba per 4 valandas nuo infuzijos pabaigos.

Praeinanti hiperlipidemija

Kaip ir numatoma pagal žinomą veikimo mechanizmą, pradėjus taikyti gydymą, nustatytas besimptomis cirkuliuojančio cholesterolio ir trigliceridų kiekio padidėjimas. Šis padidėjimas dažniausiai įvyko per pirmąsias 2–4 savaites ir per kitas 8 gydymo savaites sumažėjo. Žr. 5.1 skyrių.

Imunogeniškas

Gali pasireikšti imunogeniškas (žr. 4.4 skyrių). Pacientams atsirado antikūnų prieš vaistą (APV) sebelipazę alfa. Lyginant vaikus ir suaugusiuosius nustatyta, kad dažniau APV teigiama reakcija buvo stebima kūdikių populiacijoje (10 iš 19 pacientų).

Tarp 125 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, sergančių LAL stoka, pradėjus gydymą sebelipaze alfa 19 iš 125 (15,0 %) pacientų (9 vaikams ir suaugusiems pacientams bei 10 kūdikių), tam tikru laiku buvo stebimi teigiami antikūnų prieš vaistą (APV) rodikliai. Vaikams ir suaugusiems pacientams, kuriems buvo LAL stoka, APV teigiamumas buvo laikinas, bendrai buvo pranešama apie mažus APV titrus. APV teigiamumas išliko visiems 10 kūdikių, o aukšto titro APV buvo stebimi 3 iš 10 kūdikių. 11 (58 %) iš tų 19 pacientų taip pat nustatyta, kad tam tikru laikotarpiu po tyrimo pradžios jiems buvo slopinamas antikūnų aktyvumas (NAk).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu sebelipazės alfa dozė buvo padidinta iki 7,5 mg/kg kartą per savaitę ir po didesnių dozių specifinių požymių ar simptomų nenustatyta. Kaip gydyti nepageidaujamą reakciją, žr. 4.4 ir 4.8 skyriuose.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo sistemą ir metabolizmą veikiantys preparatai, fermentai; ATC kodas – A16AB14.

Lizosomų rūgštinės lipazės (LAL) stoka

LAL stoka – su reikšmingu sergamumu ir mirtingumu susijusi reta liga, kuria serga žmonės nuo kūdikystės iki pilnametystės. LAL stoka, pasireiškusi kūdikystėje, yra skubiosios medicinos pagalbos reikalaujanti būklė. Liga per kelias savaites greitai progresuoja ir dažniausiai sukelia mirtį per pirmuosius 6 gyvenimo mėnesius. LAL stoka yra autosominė recesyvinė lizosomų liga, apibūdinama kaip genetinis defektas, dėl kurio reikšmingai sumažėja arba išnyksta lizosomų rūgštinės lipazės (LAL) fermento aktyvumas.

Nepakankamas LAL fermento aktyvumas sukelia cholesterolio esterių ir trigliceridų kaupimąsi lizosomose įvairiose ląstelių populiacijose, organuose, organų sistemose, iš jų – hepatocituose ir makrofaguose. Kepenyse šis susikaupimas sukelia hepatomegaliją, riebalų kiekio ir transaminazių aktyvumo padidėjimą, rodantį lėtinį kepenų pažeidimą, progresavimą į fibrozę, cirozę ir paskutinės stadijos kepenų ligos komplikacijas. Blužnyje LAL stoka sukelia splenomegaliją, anemiją ir trombocitopeniją. Lipidų susikaupimas žarnų sienelėje sukelia malabsorbciją ir augimo sulėtėjimą. Dažnai išsivysto dislipidemija, lydima mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) ir trigliceridų kiekio padidėjimo bei didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) kiekio sumažėjimo, susijusi su riebalų kiekio kepenyse ir transaminazių aktyvumo padidėjimu. Greta kepenų ligos, LAL stoka sergantiems pacientams padidėja širdies ir kraujagyslių ligų rizika bei pagreitinėja aterosklerozė.

Veikimo mechanizmas

Sebelipazė alfa yra rekombinantinė žmogaus lizosomų rūgštinė lipazė (ang. *recombinant human lysosomal acid lipase, rhLAL*)

Sebelipazė alfa jungiasi prie ląstelės paviršiaus receptorių per glikanus, ekspresuojamus ant baltymų ir po to įsivainamų į lizosomas. Sebelipazė alfa skatina lizosomų cholesterolio esterių ir trigliceridų hidrolizę į laisvąjį cholesterolį, glicerolį ir laisvasias riebalų rūgštis. LAL fermento aktyvumo pakeitimas sukelia kepenų riebalų kiekio ir transaminazių aktyvumo sumažėjimą ir leidžia vykti cholesterolio esterių ir trigliceridų metabolizmui lizosomoje, tai sukelia MTL-C ir ne-DTL-C, trigliceridų kiekio sumažėjimą ir DTL-C kiekio padidėjimą. Dėl substrato kiekio sumažėjimo žarnyne pagerėja augimas.

Klinikiniai tyrimai

Kūdikiai, kuriems pasireiškė LAL stoka

LAL-CL03 tyrimas

LAL-CL03 tyrimas buvo daugiacentris, atvirasis, vienos grupės sebelipazės alfa tyrimas, kuriame dalyvavo 9 jaunesni kaip 24 mėnesių amžiaus pacientai, kuriems buvo patvirtinta LAL stokos ir sutrikusio augimo, pasireiškusių ankstesniame nei 6 mėnesių amžiuje, diagnozė. Pacientai taip pat sirgo greitai progresuojančia kepenų liga ir sunkia hepatosplenomegalija. Pacientų amžiaus mediana dozės skyrimo pradžioje buvo 3 mėnesiai (intervalas: nuo 1 iki 6 mėnesių). Sebelipazės alfa ekspozicijos trukmės mediana vienam pacientui buvo 55,6 mėnesio (intervalas: nuo 1 dienos iki 60 mėnesių). Pacientams pirmąsias 2 savaites buvo leidžiama po 0,35 mg/kg sebelipazės alfa kartą per savaitę (1 k./sav.) ir po to 1 mg/kg kartą per savaitę. Remiantis klinikiniu atsaku, dozė buvo didinama iki 3 mg/kg kartą per savaitę laikotarpiu jau nuo 1 mėnesio iki 20 mėnesių nuo gydymo 1 mg/kg doze (1 k./sav.) pradžios 6 pacientams. Dviem iš šių 6 pacientų dozė vėliau buvo toliau didinama iki 5 mg/kg kartą per savaitę, tai buvo leidžiama laikantis tyrimo protokolo.

Veiksmingumas vertintas lyginant sebelipazę alfa gydytų pacientų, kurie išgyveno pastaruosius 12 gyvenimo mėnesių, išgyvenamumą atliekant LAL-CL03 tyrimą, kurio metu buvo tiriama istorinė negydytų kūdikių, kuriems pasireiškė LAL stoka, kohorta, pasižyminti panašiomis klinikinėmis savybėmis. LAL-CL03 tyrimo metu 6 iš 9 sebelipazę alfa gydytų kūdikių išgyveno daugiau nei 12 mėnesių (67% 12 mėnesių išgyvenamumas, 95% PI: 30–93%). Tęsiant gydymą iki 48 mėnesių amžiaus, dar 1 pacientas mirė būdamas 15 mėnesių. Istorinėje kohortoje 0 iš 21 paciento išgyveno ilgiau nei iki 8 mėnesių amžiaus (0% 12 mėnesių išgyvenamumas, 95% PI: 0–16%).

Sebelipazė alfa pagerino alaninaminotransferazės (ALT) / aspartataminotransferazės (AST) aktyvumą (tai reiškė, kad sumažėjo kepenų pažeidimas) ir sukėlė svorio didėjimą, pagerėjimas buvo pastebėtas per pirmąsias kelias gydymo savaites ir išliko iki tyrimo pabaigos. Nuo pradinio lygio iki 240 savaitės (60 mėnesio) vidutinis ALT ir AST aktyvumo sumažėjimas buvo atitinkamai -43,5 V/l ir -45,25 V/l. Nuo pradinio lygio iki 240 savaitės vidutinė svorio pagal amžių procentilė pagerėjo nuo 12,74% iki 43,17%, vidutinis albumino kiekis serume padidėjo nuo 26,9 g/l iki 31,98 g/l. Tolesnis dozės didinimas iki 3 mg/kg kartą per savaitę buvo siejamas su papildomu svorio augimo, limfadenopatijos ir albumino kiekio serume rodiklių pagerėjimu.

Tyrimas LAL-CL08

LAL-CL08 tyrimas buvo daugiacentris, atvirasis sebelipazės alfa tyrimas, kuriame dalyvavo 10 kūdikių iki 8 mėnesių amžiaus, kuriems buvo patvirtinta greitai progresuojančios LAL stokos diagnozė, kai reikėjo skubios intervencijos, šalia kitų ligos požymių dar buvo stebimas ryškus pilvo išsipūtimas, hepatomegalija, sulėtėjusi vystymosi raida, koaguliacijos sutrikimas, sunkaus laipsnio anemija ir (arba) toje šeimoje buvo dar vienas vaikas, kuriam pasireiškė greitai progresuojanti LAL stoka.

Tiriamųjų pacientų amžiaus mediana pirmosios sebelipazės alfa infuzijos dieną buvo 3 mėnesiai (intervalas: nuo 0,5 iki 4 mėnesių). Tyrimą užbaigė aštuoni (80 %) pacientai. Ekspozicijos trukmės mediana buvo 34 mėnesiai (intervalas: nuo 1 iki 37 mėnesių). Dviejų (20 %) pacientų tyrimas buvo laikomas anksčiau nutrauktu dėl mirties. Visi 10 pacientų vartojo pradinę 1 mg/kg kūno svorio dozę

1 k./sav. 9 pacientams, išgyvenusiems po 4 savaitės, dozė buvo padidinta iki 3 mg/kg kūno svorio 1 k./sav., o 7 iš šių pacientų dozė buvo toliau didinama iki 5 mg/kg kūno svorio, kaip leidžiama pagal tyrimo protokolą. Vienam pacientui dozė buvo dar padidinta iki 7,5 mg/kg kūno svorio 1 k./sav. Dviem pacientams vėliau buvo sumažinta dozė, taip padaryta po sėkmingų transplantacijos procedūrų; vienam pacientui atlikta KČT, o kitam – HKLT. Pacientų, išgyvenusių iki 12, 18, 24 ir 36 mėnesių, procentinė dalis (95 % pasikliautiniai intervalai [PI]) buvo atitinkamai 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) ir 75 % (34,9 %; 96,8 %). Du pacientai tyrimo pabaigoje buvo jaunesni nei 36 mėnesių ir nebuvo įtraukti į analizę dėl išgyvenamumo iki 36 mėnesių. Bendroje tyrimo populiacijoje buvo pastebėtas AST, gama glutamiltransferazės (GGT) ir bendro bilirubino kiekio sumažėjimas bei albumino kiekio padidėjimas serume, pokyčio nuo pradinio iki paskutinio įvertinimo mediana buvo atitinkamai -34,5 V/l, -66,67 TV/l, -63,64 μmol/l ir 33,33 g/l.

Ūgis ir svoris didėjo palaipsniui. Ūgio ir svorio (ŪIS) Z reikšmės pokyčio mediana, palyginti su pradiniu įvertinimu, sumažėjo per 4 savaitę. Nuo 24 savaitės buvo nuoseklus pagerėjimas. 144 savaitę ŪIS Z reikšmės pokyčio (intervalo) mediana, lyginant su pradiniu įvertinimu, buvo 3,07 (-1,0; 5,3).

Vaikai ir suaugusieji, sergantys LAL stoka

LAL-CL02 tyrimas

LAL-CL02 tyrimas buvo daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame buvo tiriami 66 vaikai ir suaugusieji, sergantys LAL stoka. Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti į gydymo sebelipazės alfa 1 mg/kg doze (n=36) arba placebo (n=30) kas antrą savaitę (1 k./2 sav.) 20 savaitių dvigubo kodavimo laikotarpiu grupes. Atsitiktinių imčių metu vidutinis amžiaus diapazonas buvo 16,5 metų, 4–58 m. intervale (36 % pacientų buvo jaunesni kaip 12 metų, o 71% buvo jaunesni kaip 18 metų). Kad būtų įtraukti į tyrimą, pacientų ALT aktyvumas turėjo būti $\geq 1,5$ karto didesnis už viršutinę normos ribą (VNR). Daugumos pacientų (58%) MTL cholesterolio kiekis įtraukimo į tyrimą metu buvo > 190 mg/dl, 24% pacientų, kurių MTL cholesterolis buvo > 190 ml/dl, vartojo lipidų kiekį mažinančius vaistus. Iš 32 pacientų, kuriems įtraukimo į tyrimą metu buvo atlikta biopsija, 100% nustatyta fibrozė, 31% – cirozė. Pacientų, kuriems atlikus biopsiją nustatyta cirozė, amžiaus diapazonas buvo 4–21 m.

Buvo taikomos šios vertinamosios baigtys: ALT normalizavimasis, MTL cholesterolio ir ne-DTL cholesterolio kiekio sumažėjimas, AST normalizavimasis, trigliceridų kiekio sumažėjimas, DTL cholesterolio kiekio padidėjimas, sumažėjęs kepenų riebalų kiekis, vertinant kelių echoskopijų gradientų echomagnetinio rezonanso tyrimu (ang. *multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging*, MEGE-MRI), ir hepatinės steatozės pagerėjimas, vertinant morfometrija.

Sebelipaze alfa gydymo grupėje, baigus tyrimo 20 savaitių dvigubo kodavimo laikotarpį, buvo nustatytas statistiškai reikšmingas kelių vertinamųjų baigčių pagerėjimas, palyginti su placebo grupe, kaip pavaizduota 3 lentelėje. Absoliutus vidutinis ALT aktyvumo sumažėjimas sebelipaze alfa gydymo pacientų grupėje buvo -57,9 V/l (-53%), placebo grupėje -6,7 V/l (-6%).

3 lentelė. Pirminiai ir antriniai veiksmingumo vertinimo kriterijai LAL-CL02 tyrimo metu

Vertinamoji baigtis	Sebelipazė alfa (n=36)	Placebas (n=30)	P reikšmė ^d
Pirminė vertinamoji baigtis			
ALT normalizavimasis ^a	31%	7%	0,0271
Antrinės vertinamosios baigtys			
MTL cholesterolio vidutinis % pokytis nuo pradinio lygio	-28%	-6%	< 0,0001
Ne-DTL cholesterolio vidutinis % pokytis nuo pradinio lygio	-28%	-7%	< 0,0001
AST normalizavimasis ^b	42%	3%	0,0003

Trigliceridų vidutinis % pokytis nuo pradinio lygio	-25%	-11%	0,0375
DTL cholesterolio vidutinis % pokytis nuo pradinio lygio	20%	-0,3%	< 0,0001
Kepenų riebalų kiekio ^c % pokytis nuo pradinio lygio	-32%	-4%	< 0,0001

^a Pacientų, kuriems pasiektas normalizavimas, apibūdinamas kaip 34 arba 43 V/l, priklausomai nuo amžiaus ir lyties, dalis.

^b Pacientų, kuriems pasiektas normalizavimas, apibūdinamas kaip 34–59 V/l, priklausomai nuo amžiaus ir lyties, dalis. Vertinta pacientams, kurių pradinio lygio reikšmės yra pakitusios (n=36 – sebelipazės alfa; n=29 – placebo grupėje).

^c Vertinta pacientams, kuriems atlikti MEGE-MRI vertinimai (n=32 – sebelipazės alfa; n=25 – placebo grupėje).

^d P reikšmės paremtos tiksliau *Fisher* kriterijumi, taikomu normalizavimosi vertinamosioms baigtims, ir Wilcoxon ranginiu kriterijumi, taikomu visoms kitoms vertinamosioms baigtims.

Porinės kepenų biopsijos pradinio įvertinimo metu ir 20 savaitę atliktos pacientų poaibyje (n=26). Iš pacientų, kuriems atliktos porinės kepenų biopsijos, 63% (10 iš 16) sebelipaze alfa gydytų pacientų pagerėjo kepenų steatozė (mažiausiai ≥ 5% sumažėjimas) matuojant morfometrija, palyginti su 40% (4 iš 10) placebo grupės pacientų. Šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Atvirojo tyrimo laikotarpis

LAL-CL02 tyrime dalyvavę pacientai galėjo tęsti gydymą atvirojo tyrimo laikotarpiais. 66 pacientai buvo įtraukti į pirmąjį atvirojo tyrimo laikotarpį (iki 130 savaičių), skiriant 1 mg/kg kas antrą savaitę sebelipazės alfa dozę. Pacientams, kuriems dvigubo kodavimo laikotarpiu buvo leidžiama sebelipazė alfa, ALT aktyvumo sumažėjimas pirmąsias 20 gydymo savaičių buvo išlaikytas ir lipidų parametrai, įskaitant MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekius, toliau gerėjo. Dvylikai (12) iš 66 pacientų atviru laikotarpiu dozė buvo padidinta iki 3 mg/kg kartą per savaitę atsižvelgiant į klinikinį atsaką.

Dvigubo kodavimo laikotarpiu placebo grupės pacientų serumo transaminazių aktyvumas nuolat buvo padidėjęs, lipidų kiekiai serume pakitę. Kaip ir sebelipaze alfa gydytiems pacientams dvigubo kodavimo laikotarpiu, gydymas sebelipaze alfa atvirojo tyrimo laikotarpiu sukėlė greitą ALT aktyvumo ir lipidų rodiklių, įskaitant MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekius, rezultatų pagerėjimą.

ALT kiekio ir lipidų parametru (MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio) pagerėjimas išliko atviro išplėstinio gydymo laikotarpiu iki 256 savaičių (5 metus), o bendra vidutinė gydymo trukmė buvo 42,5 mėnesio.

LAL-CL01/LAL-CL04 tyrimas

Atliekant atskirą atvirąjį tyrimą (LAL-CL01/LAL-CL04), kurio metu buvo tiriami LAL stoka sergantys suaugę pacientai, serumo transaminazių aktyvumo ir lipidų kiekio rezultatų pagerėjimas visą 260 savaičių gydymo laikotarpį išliko pastovus. Aštuoni iš devynių pacientų perėjo iš LAL-CL01 tyrimo po 4 gydymo savaičių (0,35 mg/kg 1 k./sav., 1 mg/kg 1 k./sav. arba 3 mg/kg 1 k./sav.) į LAL-CL04 tyrimą (1 mg/kg 1 k./2 sav. arba 3 mg/kg 1 k./2 sav.), 5 pacientams skirta 1 mg/kg 1 k./2 sav. dozė, o 3 pacientams skirta 3 mg/kg 1 k./2 sav. dozė. Tuo laikotarpiu, kai pacientai nebuvo gydomi sebelipaze alfa, buvo pastebėtas padidėjęs serumo transaminazių aktyvumas ir MTL cholesterolio kiekis bei sumažėjęs DTL cholesterolio kiekis.

LAL-CL06 tyrimas

LAL-CL06 buvo daugiacentris, atvirasis tyrimas, kuriame dalyvavo 31 vaikas ir suaugęs žmogus, sergantys LAL stoka, šis tyrimas buvo skirtas pacientams, kurie galėjo būti netinkami dalyvavimui ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose dėl amžiaus, ligos progresavimo, ankstesnio gydymo taikant hematopoetinių kamieninių ląstelių ar kepenų transplantaciją, rečiau pasitaikančių ligos apraiškų ar ligos ypatybių, kurios neleido dalyvauti placebo kontroliuojamame tyrime. Mažiausiai 4 tyrime

dalyvavę pacientai turėjo būti 2–4 metų. Tyrimą sudarė iki 45 dienų trukmės atrankos laikotarpis, iki 96 savaičių trukmės gydymo laikotarpis ir iki 48 savaičių trukmės išplėstinio gydymo laikotarpis (iš viso iki 144 savaičių gydymo laikotarpis). Sebelipazės alfa ekspozicijos trukmės mediana buvo 33 mėnesiai (intervalas: nuo 14 iki 33,5 mėnesio).

Dvidešimt aštuoni pacientai iš 31 baigė 96 savaičių gydymo laikotarpį (1 pacientas nutraukė gydymą 61 savaitę dėl sutikimo atšaukimo, 1 pacientė 64 savaitę dėl nėštumo ir 1 pacientas 76 savaitę dėl perėjimo prie komercinio gydymo). Dvidešimt penki iš 28 pacientų, kuriems buvo baigtas 96 savaičių gydymo laikotarpis, tęsė gydymą sebelipaze alfa ilgesnį gydymo laikotarpį. Visi 31 pacientas vartojo sebelipazę alfa pradine 1 mg/kg kūno svorio doze 1 k./2 sav. Trylikai iš 31 paciento dozė buvo padidinta, kaip leido tyrimo protokolas. Vienuolikai iš šių 13 pacientų pradinė dozė buvo padidinta nuo 1 mg/kg iki 3 mg/kg 1 k./2 sav., o 4 iš šių pacientų dozė dar buvo padidinta iki 3 mg/kg 1 k./sav.

Pradinio įvertinimo metu transaminazių koncentracija serume (ALT / AST) buvo padidėjusi maždaug 75 % pacientų, o maždaug pusės pacientų koncentracija buvo $> 1,5 \times \text{VNR}$. ALT ir AST sumažėjimas buvo akivaizdus iki 4 savaitės ir toks išliko gydant sebelipaze alfa ilgą laiką, vidutiniai pokyčiai nuo pradinio įvertinimo iki 144 savaitės buvo atitinkamai $-40,3 \text{ V/l}$ ($-32,0 \%$) ir $-42,2 \text{ V/l}$ ($34,2 \%$).

Netrukus po gydymo pradžios (4 savaitę) buvo pastebėtas laikinas bendro cholesterolio, ne DTL-C ir MTL-C padidėjimas, o iki kito įvertinimo 8 savaitę jo lygis nukrito žemiau pradinio lygio. Šis stebėjimas atitinka susikaupusių lipidų substratų mobilizavimą iš paveiktų audinių ir jau buvo pastebėtas ankstesniuose sebelipazės alfa klinikiniuose tyrimuose. Tęsiant ilgalaikį gydymą sebelipaze alfa pagerėjo lipidų kiekis serume; vidutinis MTL-C, trigliceridų ir ne DTL-C pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 144 savaitės buvo atitinkamai $-54,2 \text{ mg/dl}$, $-47,5 \text{ mg/dl}$ ir $-63,7 \text{ mg/dl}$, o vidutiniai pokyčiai procentine išraiška buvo atitinkamai $-31,2 \%$, $-19,1 \%$ ir $-30,3 \%$. Pastebėtas DTL-C koncentracijos padidėjimas – nuo pradinio lygio iki 144 savaitės ji vidutiniškai padidėjo $10,2 \text{ mg/dl}$, o vidutinis padidėjimas procentine išraiška buvo $39,7 \%$.

Kepenų biopsijos duomenys vaikų ir suaugusių pacientų populiacijoje

Kepenų biopsija yra priimtinas histologinio kepenų ligos aktyvumo ir fibrozės įvertinimo standartas, nepaisant tokių trūkumų kaip mėginių kintamumas, galimos invazinės technikos komplikacijos ir subjektyvus vertinimas balais.

59 pacientų, dalyvavusių LAL-CL02 ir LAL-CL06 tyrimuose, kepenų biopsijas vertino nepriklausomas centrinės įstaigos patologas, kuriam nebuvo atskleistas tyrimo atlikimo laikas ir paskirtas gydymas. Visos biopsijos buvo vertinamos pusiau kiekybiniu būdu pagal histologinius požymius, pavyzdžiui, pagal Ishak fibrozės skalę, portalinės srities uždegimo, skiltinės srities uždegimo, makrovezikulinės steatozės ir mikrovezikulinės steatozės požymius. Steatozės, fibrogeninų ląstelių, kolageno ir makrofagų procentinės dalies kiekybinis įvertinimas buvo atliekamas kompiuterinės morfometrijos pagalba.

Kepenų biopsijas pagal Ishak fibrozės skalę 59 pacientams buvo galima vertinti pradinio įvertinimo metu, o 38 pacientams – 12 gydymo mėnesį (tai reiškia, po 12 mėnesių trukusios sebelipazės alfa ekspozicijos). 36 pacientams Ishak balai buvo įvertinti tiek pradinio įvertinimo metu, tiek 12 mėnesį.

Tyrimo pradžioje 3 iš 59 pacientų (5 %) Ishak balas buvo 0 (be fibrozės), o 15 (25 %) pacientų vertinimas pagal Ishak skalę buvo 6, tai reiškia, kad buvo nustatyta arba jau pažengusi cirozė. Vertinimo pagal Ishak skalę balas pagerėjo iki 12 mėnesio, kai 9 iš 38 pacientų (24 %) buvo įvertinti 0 balų pagal Ishak skalę, o 7 pacientai (18 %) – 6. Bendrai 12 mėnesį 31 iš 36 pacientų (86,1%) balai pagal Ishak skalę pagerėjo arba neprogresavo. 10 pacientų (28 %), kurių įvertinimo balas pagal Ishak skalę sumažėjo ≥ 2 balais nuo pradinio įvertinimo iki 12 mėnesio, įskaitant pokyčius nuo 2 iki 0 balų etapo, nuo 3 iki 1 ir 0 balų etapo, nuo 5 iki 0 balų etapo (sumažėjo daugiau kaip 3 balais) ir nuo 6 iki 4 bei 3 balų etapo. Bendrai šiems 10 pacientų, kurių įvertinimo balai pagal Ishak skalę sumažėjo ≥ 2 balais, taip pat žymiai pagerėjo kiti su tyrimais susijusių vertinimų rezultatai, tai yra per tą patį laikotarpį sumažėjo ALT, MTL-C, DTL-C ir ne DTL-C rodikliai.

Remiantis tinkamumo tyrimui kriterijais buvo tikimasi, kad dėl labiau pažengusios kepenų ligos tyrimo pradžioje LAL-CL06 tyrime bus apskritai stebima daugiau cirozės ir sunkiai gydomos ligos atvejų negu LAL-CL02 tyrime. LAL-CL02 ir LAL-CL06 tyrimų metu gauti kepenų biopsijos rezultatai derėjo tarpusavyje. Tyrimo pradžioje abiejuose tyrimuose daugumoje pacientų atvejų buvo stebima mikrovezikulinė steatozė (57 iš 59, 97 %), įskaitant 45 iš 59 pacientų (76 %), kurių balas buvo 4 (skalė nuo 0 iki 4, kurioje sunkus laipsnis apibūdinamas kaip 4 ir atitinka daugiau kaip 66 % pakenktų / pakitusių hepatocitų), kaip ir tikėtasi esant šiai pagrindinei ligai. 12 mėnesių sunkia mikrovezikuline steatoze sergančių pacientų procentinė dalis sumažėjo, 17 iš 38 pacientų (45 %) atvejų buvo stebėta daugiau kaip 66 % pakenktų / pakitusių hepatocitų (4 balai).

Vaikų populiacija

Aštuoniasdešimt aštuoni iš 125 pacientų (70 %), kuriems klinikinių tyrimų metu buvo leidžiama sebelipazė alfa, buvo vaikų ir paauglių amžiaus grupėje (nuo 1 mėnesio iki 18 metų) pirmosios dozės skyrimo metu. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 4.8 ir 5.1 skyriuose.

LAL stokos registras

Medikai ir sveikatos priežiūros specialistai skatinami bendradarbiauti ir visus pacientus, kuriems diagnozuota LAL stoka, įtraukti į LAL stokos registrą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sebelipazės aflu farmakokinetika vaikams ir suaugusiems nustatyta naudojant 102 pacientų, kurie sirgo LAL stoka ir kuriems buvo atliekama intraveninė sebelipazės alfa infuzija, populiacijos farmakokinetikos analizę 4 klinikiniuose tyrimuose: LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 ir LAL-CL06 (4 lentelė).

Klinikinių tyrimų metu numatyti sebelipazės alfa farmakokinetikos ir ekspozicijos parametrai pateikti pagal amžiaus grupes 4 lentelėje.

4 lentelė. Vidutiniai (SN) numatomi farmakokinetikos ir ekspozicijos parametrai po pakartotinio 1 mg/kg sebelipazės alfa skyrimo pacientams, sergantiems LAL stoka, pagal amžiaus grupes

Parametras	< 4 metų amžius (N=5)	Nuo 4 iki < 12 metų amžius (N=32)	Nuo 12 iki < 18 metų amžius (N=34)	≥ 18 metų amžius (N=31)
CL (l/val.)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/val.)	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} (val.)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × val./ml)	521 (174)	1 410 (774)	1 610 (658)	2 060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Pastaba: vertinimai surinkti atsižvelgiant į LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 ir LAL-CL06 tyrimų duomenis. AUC_{ss} = plotas po serumo koncentracijos ir laiko kreive esant pusiausvyrinei būsenai; CL = klirensas; C_{max,ss} = didžiausia stebėta serumo koncentracija pusiausvyros sąlygomis; PK = farmakokinetika; Q = periferinis klirensas; t_{1/2β} = galutinis pusinės eliminacijos laikas; V_c = centrinis pasiskirstymo tūris; V_{ss} = pasiskirstymo tūris pusiausvyros sąlygomis

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dėl duomenų esant didesnei ekspozicijai trūkumo negalima daryti išvados apie sebelipazės alfa farmakokinetikos tiesiškumą. Vartojant 1 mg/kg arba 3 mg/kg kas antrą savaitę, vaistinio preparato nesikaupia, tačiau jo kaupimosi stebėjimai skiriant po 3 mg/kg dozę kas antrą savaitę pagrįsti nedeliu pacientų skaičiumi. Atsižvelgiant į santykinai greitą vaisto klirensą, nėra tikėtina, kad po vaistinio preparato dozės skyrimo kartą per savaitę bus stebimas vaistinio preparato kaupimasis.

Ypatingos populiacijos

Atliekant sebelipazės alfa populiacijos farmakokinetikos modelio kintamųjų analizę, nustatyta, kad amžius, lytis ir fermentinių sistemų brandumas neturi reikšmingos įtakos sebelipazės alfa CL (vaisto klirensui) ir V_c (centriniam pasiskirstymo tūriui). Kūno svoris ir kūno paviršiaus plotas yra reikšmingi lydinčiai kintamieji vertinant CL. Sebelipazės alfa vartojimo 65 metų ir vyresniems pacientams tyrimų neatlikta.

Informacijos apie sebelipazės alfa farmakokinetiką ne europidų etninėse grupėse nepakanka.

Sebelipazė alfa yra baltymas ir tikimasi, kad jis metaboliškai suyra vykstant peptidų hidrolizei. Todėl nesitikima, kad sutrikusi kepenų funkcija turėtų įtakos sebelipazės alfa farmakokinetikai. Trūksta duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcijos sutrikimas sunkus.

Sebelipazės alfa šalinimas per inkstus laikomas nesvarbiu šalinimo būdu. Trūksta duomenų apie pacientus, kurių inkstų funkcijos sutrikimas sunkus.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visus terapinius baltymus, gali pasireikšti imunogeniškumas (žr. 4.8 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo žiurkėms ir beždžionėms ar vaisingumo, embriono ir vaisiaus, perinatalinio ir postnatalinio žiurkių ir triušių vystymosi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Lėtinio toksiškumo tyrimai su jaunomis krabaėdėmis (*cynomolgus*) beždžionėmis toksiškumo, duodant iki 3 kartų didesnes nei kūdikiams ir 10 kartų didesnes nei rekomenduojamas suaugusiųjų / vaikų dozes, neparodė. Žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų metu, duodant mažiausiai 10 kartų didesnę nei rekomenduojamą suaugusiųjų / vaikų dozę ir perinatalinio bei postnatalinio vystymosi tyrimų metu duodant iki 10 kartų didesnes nei rekomenduojamas suaugusiųjų / vaikų dozes, nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Sebelipazės alfa tyrimų, skirtų galimam mutageniškumui ir kancerogeniškumui įvertinti, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Citrinų rūgštis monohidratas
Žmogaus serumo albuminas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai: 2 metai.

Praskiedus: nustatytas cheminis ir fizinis stabilumas vartojimo metu yra iki 24 valandų laikant 2 °C-8 °C temperatūroje arba iki 12 valandų laikant žemesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Nesuvartojus nedelsiant, už tinkamumo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako naudotojas, paprastai galima laikyti ne ilgiau nei 24 valandas 2 °C-8 °C temperatūroje arba iki 12 valandų žemesnėje nei 25 °C temperatūroje, nebent atskiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus stiklo flakonai (I tipo), kuriame yra 10 mg koncentrato, su silikonizuotu butilo gumos kamščiu ir aliuminio sandarikliu su plastikiniu nuplėšiamuoju dangteliu.

Pakuotės dydis: 1 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Kiekvienas KANUMA flakonai skirtas vartoti tik vieną kartą. KANUMA reikia praskiesti 9 mg/ml natrio chlorido (0,9%) infuzinio tirpalo laikantis aseptikos reikalavimų.

Praskiestą tirpalą pacientams reikia suleisti naudojant mažai prie baltymų besijungiantį infuzijos rinkinį su vienoje linijoje įtaisytu mažai prie baltymų besijungiančiu 0,2 µm filtru, kurio paviršiaus plotas, jei įmanoma, yra didesnis nei 4,5 cm², kad būtų išvengta filtro užsikimšimo.

Sebelipazės alfa infuzijos paruošimas

KANUMA paruošti ir vartoti reikia toliau nurodytais etapais. Reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

- Pagal paciento svorį ir paskirtą dozę reikia nustatyti skaičių flakonų, kurių turinį reikia praskiesti infuzijai.
- Prieš skiedžiant rekomenduojama KANUMA flakonai palaikyti 15 °C-25 °C temperatūroje, kad sumažėtų sebelipazės alfa baltymo dalelių susidarymo tirpale tikimybė. Prieš skiedžiant infuzijai, flakonų negalima palikti ne šaldytuve ilgiau nei 24 valandas. Flakonų negalima užšaldyti, šildyti, kaitinti mikrobangų krosnelėje ir reikia saugoti nuo šviesos.
- Flakono negalima purtyti. Prieš skiedžiant reikia apžiūrėti koncentratą flakonuose. Koncentratas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek spalvotas (geltonas). Dėl baltyminio vaistinio preparato pobūdžio, koncentrate flakone gali būti švelni flokuliacija (pvz., plonos permatomos skaidulos) ir tai yra tinkama naudoti.
- Nenaudokite, jeigu koncentratas yra drumstas, arba jeigu yra pašalinių dalelių.
- Iš kiekvieno flakono reikia lėtai pritraukti ne daugiau kaip 10 ml koncentrato ir praskiesti 9 mg/ml natrio chlorido (0,9%) infuzinio tirpalo. Rekomenduojamas bendras infuzijos tūris pagal svorio diapazoną pateikiamas 5 lentelėje. Tirpalą reikia švelniai išmaišyti ir jo negalima purtyti.

5 lentelė. Rekomenduojamas infuzijos tūris*

Svorio diapazonas (kg)	1 mg/kg dozė	3 mg/kg dozė	5 mg/kg dozė**
	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (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

* Infuzijos tūris turi būti pagrįstas paskirta doze ir paruoštas iki galutinės 0,1-1,5 mg/ml sebelipazės alfa koncentracijos.

** Pacientams, kuriems LAL stoka pasireiškia per pirmuosius 6 gyvenimo mėnesius ir kuriems nepasiekiamas optimalus klinikinis atsakas skiriant 3 mg/kg dozę.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1033/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. rugpjūčio 28 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. balandžio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr.I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SAŁYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikiant Kanuma kiekvienos valstybės narės rinkai registruotojas turi suderinti mokymo programos turinį ir formą, įskaitant komunikavimo priemones, platinimo būdus ir bet kuriuos kitus programos aspektus su nacionaline kompetentinga institucija.

Mokomoji medžiaga yra skirta skatinti sveikatos priežiūros specialistus įtraukti pacientus, sergančius lizosomų rūgštinės lipazės (LAL) stoka į perspektyvinį ligos ir klinikinių rezultatų registrą, skirtą Kanuma veiksmingumui ir saugumui stebėti (LAL stokos registrą), ypatingą dėmesį skiriant padidėjusio jautrumo reakcijoms, įskaitant anafilaksinę reakciją, ir antikūnų prieš vaistą (APV) susidarymą, kurie turi įtakos organizmo atsakui į vaistą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visose valstybėse narėse, kurių rinkoms teikiama Kanuma, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, kaip tikimasi, skirs Kanuma, mokomoji medžiaga būtų prieinama. Gydytojo mokomojoje medžiagoje turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka,
- sveikatos priežiūros specialistų vadovas.

Sveikatos priežiūros specialistų vadove turi būti tokie pagrindiniai elementai:

- įspėjimai ir atsargumo priemonės dėl padidėjusio jautrumo, įskaitant anafilaksinę reakciją, ar APV atsiradimą, nurodant simptomus, atsiradimo laiką ir sunkumą.
- Informacija, kaip elgtis su pacientais, kuriems pasireiškia stiprios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksinę reakciją.
- Išsami informacija, kaip stebėti galimą APV susidarymą pradėjus gydymą Kanuma, ypač pacientams, gydomiems Kanuma, kuriems pasireiškia kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos arba gali pasireikšti klinikinio atsako nebuvimas.
- Informacija sveikatos priežiūros specialistams, kad registruotojas privalo suteikti mėginių testus, skirtus stebėti APV teigiamus pacientus, įskaitant mėginio atlikimo priemones.
- Informacija apie vykdomą LAL stokos registrą, įskaitant pacientų įtraukimo svarbą (taip pat ir negydomų Kanuma), ir dalyvavimo būdus.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): LAL stokos registras: neintervencinis, daugiacentris, perspektyvinis ligos ir klinikinių rezultatų registras pacientams, sergantiems lizosomų rūgštinės lipazės stoka, siekiant geriau pažinti ligą, jos progresavimą ir visas susijusias komplikacijas, taip pat įvertinti Kanuma ilgalaikį veiksmingumą (kepenų funkcijos normalizavimąsi) ir saugumą (ypač padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksinę reakciją, ir antikūnų prieš vaistą susidarymą, kurie gali turėti įtakos organizmo atsakui į	Laukiama tarpinių ataskaitų kas 2 metus Galutinės tyrimo ataskaitos tikimasi 2027 m.

vaistą) remiantis suderintu protokolu.

sausio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KANUMA 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
sebelipasum alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename koncentrato mililitre yra 2 mg sebelipazės alfa. Kiekviename 10 ml tirpalo flakone yra 20 mg sebelipazės alfa.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:

Natrio citratas

Citrinų rūgštis monohidratas

Žmogaus serumo albuminas

Injekcinis vanduo

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas, 10 ml

20 mg/10 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Praskiedus leisti į veną.

Negalima purtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1033/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

10 ml FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KANUMA 2 mg/ml sterilus koncentratas
sebelipasum alfa
Praskiedus leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg/10 ml

6. KITA

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KANUMA 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui sebelipazė alfa (*sebelipasum alfa*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums ar Jūsų vaikui pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums leidžiant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KANUMA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant KANUMA
3. Kaip leidžiamas KANUMA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KANUMA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KANUMA ir kam jis vartojamas

KANUMA sudėtyje yra veikliosios medžiagos sebelipazės alfa. Sebelipazė alfa yra panaši į natūraliai aptinkamą fermentą lizosomų rūgštinę lipazę (LAL), kuri organizme ardo riebalus. Ji vartojama bet kokio amžiaus pacientams, sergantiems lizosomų rūgštinės lipazės stoka (LAL stoka), gydyti.

LAL stoka yra genetinė liga, kuri dėl tam tikrų rūšių riebalų (cholesterolio esterų ir trigliceridų) kaupimosi sukelia kepenų pažeidimą, didelį cholesterolio kiekį kraujyje ir kitas komplikacijas.

Kaip KANUMA veikia

Šis vaistas yra pakeičiamoji fermentų terpija. Tai reiškia, kad pacientams, sergantiems LAL stoka, ji pakeičia trūkstamą ar ydingą LAL fermentą. Šis vaistas mažina susidariusių riebalų, kurie sukelia medicines komplikacijas, įskaitant sutrikusį augimą, kepenų pažeidimą ir širdies komplikacijas, kiekį. Ji taip pat pagerinami riebalų kiekį kraujyje, įskaitant padidėjusį MTL (blogąjį cholesterolį) ir trigliceridus.

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant KANUMA

KANUMA leisti draudžiama

- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė gyvybei pavojinga alerginė reakcija sebelipazei alfa, kurios negalima išgydyti, kai Jūs ar Jūsų vaikas vėl gauna vaistą, arba kiaušiniui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Gydant KANUMA, kol Jums ar Jūsų vaikui leidžiamas vaistas arba per kelias valandas po infuzijos Jums arba Jūsų vaikui gali pasireikšti šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių). Tai vadinama infuzine reakcija, kuri kartais gali būti sunki ir gali apimti alerginę reakciją, kuri gali būti pavojinga gyvybei ir reikalauti medicininio gydymo. Kai Jums arba Jūsų vaikui pirmąjį kartą leidžiamas KANUMA, sveikatos priežiūros specialistas turi 1 valandą stebėti, ar Jums

nepasireiškia reakcijos į infuziją požymių. **Jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė tokia sunki infuzinė reakcija, nedelsdami kreipkitės pagalbos į medikus.** Jeigu Jūs ar Jūsų vaikui pasireiškė infuzinė reakcija, Jums ar Jūsų vaikui gali būti papildomai skiriama vaistų, skirtų gydyti arba padėti išvengti būsimų reakcijų. Šie vaistai gali būti antihistamininiai preparatai, karščiavimą mažinantys vaistai ir (arba) kortikosteroidai (vaistų nuo uždegimo rūšis). Jeigu infuzinė reakcija yra sunki, gydytojas gali nutraukti KANUMA infuziją ir pradėti atitinkamą gydymą.

- Gydymo metu kraujyje gali susidaryti baltymų prieš KANUMA, dar vadinamų antikūnais prieš vaistą. Pasitarkite su gydytoju, jeigu pastebėjote sumažėjusį KANUMA veiksmingumą.
- Šio vaisto sudėtyje yra kiaušinio baltymų. Jeigu Jums ar Jūsų vaikui yra alergija kiaušiniui arba kada nors yra pasireiškusi alergija kiaušiniams, apie tai pasakykite savo gydytojui ar slaugytojai (žr. skyrių „KANUMA leisti draudžiama“).

Kiti vaistai ir KANUMA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote arba Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

Duomenų apie sebelipazės alfa vartojimą nėštumo metu nėra. Dėl atsargumo, nėštumo metu KANUMA Jums geriau neleisti.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar sebelipazė alfa išsiskiria į motinos pieną. Jeigu žindote kūdikį arba planuojate tai daryti, apie tai pasakykite gydytojui. Tada gydytojas, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir KANUMA naudą motinai, padės Jums nuspręsti, ar sustabdyti žindymą, ar sustabdyti KANUMA vartojimą.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

KANUMA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Nepageidaujamas sebelipazės alfa poveikis apima svaigulį, kuris gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus

KANUMA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto rekomenduojamoje dozėje, praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziniu tirpalu leisti į veną, yra 33 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,7 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Pasakykite gydytojui, jei Jūs ar Jūsų vaikas laikosi dietos su kontroliuojamu natrio kiekiu maiste.

3. Kaip leidžiamas KANUMA

Jums ar Jūsų vaikui leidžiama dozė apskaičiuojama pagal Jūsų ar Jūsų vaiko kūno svorį.

Kūdikiams (< 6 mėnesių amžiaus)

Pacientams, kuriems ligos požymių ir simptomų yra nuo kūdikystės, rekomenduojama 1 mg/kg arba 3 mg/kg kartą per savaitę pradinė dozė. Remiantis Jūsų vaiko organizmo atsaku į gydymą, gali būti svarstomas dozės koregavimo poreikis.

Vaikams ir suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra 1 mg kilogramui kūno svorio kas antrą savaitę, leidžiant lašeliniu į veną. Galima svarstyti dozės keitimą atsižvelgiant į Jūsų ar Jūsų vaiko atsaką į gydymą.

Kiekviena infuzija užtruks apytiksliai 1-2 valandas. Gydytojas ar slaugytojas dar valandą po infuzijos stebės Jus ar Jūsų vaiką. KANUMA reikia pradėti vartoti kuo jaunesniame amžiuje, jis skirtas vartoti ilgą laiką.

Gydytojas arba slaugytoja KANUMA Jums suleis infuziją į veną. Prieš leidžiant, šį vaistą reikia praskiesti.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis buvo pastebėtas tuo metu, kai pacientams buvo leidžiamas vaistas arba netrukus po to (infuzinės reakcijos). Sunkiausias šalutinis poveikis gali būti alerginė reakcija (labai dažnai [gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų] pastebima jaunesniems nei 6 mėnesių amžiaus kūdikiams; dažnai [gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų] pastebima vaikams ir suaugusiesiems), su tokiais simptomais, kaip pasunkėjęs kvėpavimas, greitas kvėpavimas, greitas širdies plakimas, diskomfortas krūtinėje, nedidelis akių vokų patinimas, akių paraudimas, sloga, karščio pylimas, dilgėlinė, niežulys, viduriavimas, blyškumas, šniokštimas, sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje, odos paraudimas ir dirglumas. **Jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė tokie simptomai, nedelsdami kreipkitės pagalbos į medikus.** Jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė infuzinė reakcija, gali būti papildomai skiriama vaistų, skirtų gydyti arba padėti išvengti būsimų reakcijų. Jeigu infuzinė reakcija yra sunki, gydytojas gali nutraukti KANUMA infuziją į veną ir pradėti atitinkamą gydymą.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) šalutinis poveikis, nustatytas kūdikiams (nuo 1 iki 6 mėnesių amžiaus):

Padidėjęs jautrumas (dirglumas, sujaudinimas, vėmimas, dilgėlinė, egzema, niežulys, blyškumas ir padidėjęs jautrumas vaistams), sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinės reakcijos)

Akių vokų patinimas

Greitas širdies plakimas

Pasunkėjęs kvėpavimas

Viduriavimas, vėmimas

Išbėrimas, iškilęs bėrimas

Karščiavimas

Sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje, padidėjęs kraujospūdis, greitas kvėpavimas, baltymų susidarymas kraujyje

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) šalutinis poveikis, nustatytas vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 18 metų amžiaus) bei suaugusiesiems:

Padidėjęs jautrumas (šaltkrėtis, egzema, gerklų edema, pykinimas, niežulys ir dilgėlinė)

Svaigulys

Pilvo skausmas, viduriavimas

Nuovargis, karščiavimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) šalutinis poveikis, nustatytas vaikams, paaugliams (nuo 4 iki 18 metų amžiaus) ir suaugusiesiems:

Sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija)

Greitas širdies plakimas

Odos paraudimas, mažas kraujospūdis

Dusulys

Pilvo pūtimas

Išbėrimas, paraudusi ir patinusi oda

Diskomfortas krūtinėje, reakcija infuzijos vietoje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra panašus kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KANUMA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti. Negalima purtyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestus tirpalus rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, praskiestą tirpalą galima iki 24 valandų laikyti 2 °C-8 °C temperatūroje arba 12 valandų žemesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KANUMA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sebelipazė alfa. Kiekviename koncentrato ml yra 2 mg sebelipazės alfa. Kiekviename 10 ml flakone yra 20 mg sebelipazės alfa.
- Kitos pagalbinės medžiagos yra natrio citratas (žr. 2 skyriaus poskyrį „KANUMA sudėtyje yra natrio“), citrinų rūgštis monohidratas, žmogaus serumo albuminas ir injekcinis vanduo.

KANUMA išvaizda ir kiekis pakuotėje

KANUMA tiekiamas koncentrato infuziniam tirpalui (sterilaus koncentrato) pavidalu. Tai yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek spalvotas tirpalas.

Pakuotės dydis: 1 flakonas, kuriame yra 10 ml koncentrato.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

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

Gamintojas:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Jungtinė Karalystė

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB

Tηλ: +357 22490305

Tel: +46 0 8 557 727 50

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS

Tel: +44 (0) 800 028 4394

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>. Taip pat yra nuorodos į kitus tinklalapius apie retas ligas ir gydymo būdus.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Kiekvienas KANUMA flakonas skirtas vartoti tik vieną kartą. KANUMA reikia praskiesti 9 mg/ml natrio chlorido (0,9%) infuzinio tirpalo laikantis aseptikos reikalavimų.

Praskiestą tirpalą pacientams reikia suleisti naudojant mažai prie baltymų besijungiantį infuzijos rinkinį su vienoje linijoje įtaisytu mažai prie baltymų besijungiančiu 0,2 μm filtru, kurio paviršiaus plotas, jei įmanoma, yra didesnis nei 4,5 cm², kad būtų išvengta filtro užsikimšimo.

Sebelipazės alfa infuzijos paruošimas

KANUMA reikia paruošti ir vartoti toliau nurodytais etapais. Reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

- Pagal paciento svorį ir paskirtą dozę reikia nustatyti skaičių flakonų, kurių turinį reikia praskiesti infuzijai.
- Prieš skiedžiant rekomenduojama KANUMA flakonus palaikyti 15 °C-25 °C temperatūroje, kad sumažėtų sebelipazės alfa baltymo dalelių susidarymo tirpale tikimybė. Prieš skiedžiant infuzijai, flakonų negalima palikti ne šaldytuve ilgiau nei 24 valandoms. Flakonų negalima užšaldyti, šildyti, kaitinti mikrobangų krosnelėje ir reikia saugoti nuo šviesos.
- Flakonų negalima purtyti. Prieš skiedžiant reikia apžiūrėti koncentratą flakonuose. Koncentratas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba šiek tiek spalvotas (geltonas). Dėl baltyminio vaistinio preparato pobūdžio, koncentrate flakone gali būti švelni flokuliacija (pvz., plonos permatomos skaidulos) ir tai yra tinkama naudoti.
- Nenaudokite, jeigu koncentratas yra drumstas, arba jeigu yra pašalinių dalelių.
- Iš kiekvieno flakono reikia lėtai pritraukti ne daugiau kaip 10 ml koncentrato ir praskiesti 9 mg/ml natrio chlorido (0,9%) infuzinio tirpalo. Rekomenduojamas bendras infuzijos tūris pagal svorio diapazoną pateikiamas 1 lentelėje. Tirpalą reikia švelniai išmaišyti ir jo negalima purtyti.
-

5 lentelė. Rekomenduojamas infuzijos tūris*

	1 mg/kg dozė	3 mg/kg dozė	5 mg/kg dozė**
Svorio diapazonas (kg)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (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
-----------	-----	-----	-----

* Infuzijos tūris turi būti pagrįstas paskirta doze ir paruoštas iki galutinės 0,1-1,5 mg/ml sebelipazės alfa koncentracijos.

** Pacientams, kuriems LAL stoka pasireiškia per pirmuosius 6 gyvenimo mėnesius ir kuriems nepasiekiamas optimalus klinikinis atsakas skiriant 3 mg/kg dozę.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.