

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KANUMA 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 2 mg alfa sebelipāzes (sebelipase alfa)*.

Katrs 10 ml flakons satur 20 mg alfa sebelipāzes.

* Tiek ražota transgēnu dējējvistu olas baltumā, izmantojot rekombinanto DNS (rDNS) tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 33 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai viegli iekrāsots šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

KANUMA ir paredzēts ilgstošai enzīmu aizstājterapijai (EAT) jebkura vecuma pacientiem ar lizosomu skābes lipāzes (LSL) deficītu.

4.2. Devas un lietošanas veids

KANUMA lietošana jāuzrauga veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieredze LSL deficīta, citu vielmaiņas traucējumu vai hronisku nieru slimību ārstēšanā. KANUMA ievadīšana jāveic apmācītam veselības aprūpes speciālistam, kurš spēj atbilstoši rīkoties ārkārtas situācijās.

Devas

Ir svarīgi uzsākt ārstēšanu iespējami agrāk pēc LSL deficīta diagnozes.

Norādījumus par piesardzības pasākumiem un paaugstinātas jutības reakciju uzraudzību skatīt 4.4. apakšpunktā. Pēc paaugstinātas jutības reakcijas jāapsver atbilstoša profilaktiskā ārstēšana saskaņā ar aprūpes standartiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar strauji progresējošu LSL deficītu pirmajos 6 dzīves mēnešos

Ieteicamā sākuma deva zīdaiņiem (< 6 mēnešu vecumā) ar strauji progresējošu LSL deficītu ir 1 mg/kg vai 3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā vienu reizi nedēļā atkarībā no pacienta klīniskā

stāvokļa. Atbilstoši slimības smagumam un straujākai slimības progresēšanai ir jāapsver lielākas sākuma devas 3 mg/kg lietošana.

Ir jāapsver devas palielināšana atbilstoši suboptimālai atbildes reakcijai uz klīniskiem un bioķīmiskiem kritērijiem, to skaitā, piemēram, slikta augšana (īpaši augšdelma vidus apkārtmērs – MUAC (*mid-upper arm circumference*)), bioķīmijas marķieru pasliktināšanās (piemēram, aknu transamināzes, feritīns, C reaktīvais proteīns un koagulācijas rādītāji), pastāvīga vai progresējoša organomegālija, palielināts blakus infekciju biežums un pastāvīga citu simptomu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta simptomu) pasliktināšanās:

- suboptimālas klīniskās atbildes reakcijas gadījumā ir jāapsver devas palielināšana līdz 3 mg/kg;
- ir jāapsver turpmāka devas palielināšana līdz 5 mg/kg, ja klīniskā atbildes reakcija ir pastāvīgi suboptimāla.

Turpmāku devas pielāgošanu – devas samazināšanu vai devas ievadīšanas intervāla pagarināšanu – var piemērot individuāli, ņemot vērā terapeitisko mērķu sasniegšanu un uzturēšanu. Klīniskajos pētījumos izvērtēja devas diapazonā no 0,35 līdz 5 mg/kg, ko ievadīja vienu reizi nedēļā, un viens pacients saņēma lielāku devu – 7,5 mg/kg vienu reizi nedēļā. Devas, kas lielākas par 7,5 mg/kg, nav pētītas.

Pediatriskie un pieaugušie pacienti ar LSL deficītu

Ieteicamā deva bērniem un pieaugušajiem, kuriem nav strauji progresējošs LSL deficīts līdz 6 mēnešu vecumam, ir 1 mg/kg intravenozas infūzijas veidā reizi divās nedēļās. Ir jāapsver devas palielināšana līdz 3 mg/kg reizi divās nedēļās atbilstoši suboptimālai atbildes reakcijai uz klīniskiem un bioķīmiskiem kritērijiem, to skaitā, piemēram, slikta augšana, bioķīmisko marķieru pastāvīga neatbilstība vai to pasliktināšanās (piemēram, aknu bojājumu rādītāji (ALAT, ASAT), lipīdu metabolisma rādītāji (kopējais holesterīns, ZBL holesterīns, ABL holesterīns, triglicerīdi)), pastāvīga vai progresējoša organomegālija un pastāvīga citu simptomu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta simptomu) pasliktināšanās.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām par alfa sebelipāzes farmakokinētiku un farmakodinamiku, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām par alfa sebelipāzes farmakokinētiku un farmakodinamiku, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāku cilvēku populācija (≥ 65 gadi)

Alfa sebelipāzes drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem vecumā no 65 gadiem, nav novērtēta, un nav ieteikumu par alternatīviem dozēšanas režīmiem šiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar palielinātu ķermeņa masu

Alfa sebelipāzes drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu, nav pilnībā novērtēta, un tāpēc šobrīd šiem pacientiem nav ieteikumu par alternatīviem dozēšanas režīmiem.

Pediatriskā populācija

Alfa sebelipāzes lietošana zīdaiņiem ar apstiprinātu vairāku orgānu mazspēju jāveic pēc ārstējošā ārsta ieskatiem.

Lietošanas veids

KANUMA paredzēts tikai intravenozai (i.v.) lietošanai.

Kopējais infūzijas tilpums jāievada aptuveni 2 stundu laikā. Pacienti, kuri saņem 1 mg/kg devu, pēc tam, kad devas panesamība ir pierādīta, var apsvērt 1 stundu ilgu infūziju. (Ieteicamos infūzijas tilpumus skatīt 6.6. apakšpunktā.) Pēc devas palielināšanas infūzijas ilgumu var pagarināt.

KANUMA jāievada caur 0,2 µm filtru (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvību apdraudoša paaugstināta jutība (anafilaktiska reakcija) pret aktīvo vielu, kad atkārtotas lietošanas mēģinājumi nav veiksmīgi, vai pret olām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot anafilaksi

Pacienti, kuri lietojuši alfa sebelipāzi, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi; skatīt 4.8. apakšpunktu. Šī iemesla dēļ alfa sebelipāzes ievadīšanas laikā jābūt pieejamai atbilstošai medicīniskai palīdzībai. Ja vērojamas smagas reakcijas, alfa sebelipāzes infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Pēc smagi izteiktas reakcijas jāapsver atkārtotas alfa sebelipāzes lietošanas riski un ieguvumi.

Pēc alfa sebelipāzes pirmās infūzijas, ieskaitot pirmo infūziju pēc devas palielināšanas, pacienti 1 stundu jānovēro, lai uzraudzītu, vai neparādās jebkādas anafilakses vai smagas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes vai simptomi.

Paaugstinātas jutības reakciju gadījumā var rasties nepieciešamība uz laiku pārtraukt infūziju, samazināt infūzijas ātrumu un/vai lietot antihistamīna līdzekļus, antipirētiskos līdzekļus un/vai kortikosteroīdus. Pacienti, kuriem infūzijas laikā novērota alerģiska reakcija, jāievēro piesardzība atkārtotas lietošanas laikā. Pēc infūzijas pārtraukšanas to var atsākt ar mazāku ātrumu un palielināt ātrumu, ja panesamība ir apmierinoša. Profilaktiska antipirētisko un/vai antihistamīna līdzekļu lietošana var novērst reakciju rašanos gadījumos, kad bija nepieciešama tikai simptomātiska ārstēšana.

Smagu infūzijas reakciju gadījumos un gadījumos, kad novēro efektivitātes samazināšanos vai zudumu, jāpārbauda, vai pacientiem nav antivielas.

Šīs zāles var saturēt olu olbaltumvielu daļiņas. Pacienti ar zināmu alerģiju pret olām tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko proteīnu gadījumā pastāv imunogenitātes iespējamība. Alfa sebelipāzes klīniskajā programmā pacientus regulāri testēja uz anti-alfa sebelipāzes antivielām pret zālēm (AVZ), lai noteiktu alfa sebelipāzes imunogenitātes potenciālu. Pacienti, kam bija pozitīvs tests uz AVZ, tika testēti arī uz inhibējošo antivielu aktivitāti. Inhibējošā aktivitāte tika konstatēta dažos laika punktos klīniskajos pētījumos pēc sākotnējā stāvokļa (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vispārīgi nevar izdarīt secinājumus par saistību starp AVZ/NAb attīstību un saistītajām paaugstinātas jutības reakcijām vai suboptimālu klīnisko atbildes reakciju.

Klīniskajos pētījumos 3 pacientiem ar homozigotu delēciju attiecībā uz lipāzes A, lizosomu skābes [LIPA] un holesterīna 25-hidroksilāzes gēniem abās alēlēs attīstījās inhibējošā antivielu aktivitāte, kas

saistīta ar suboptimālu klīnisko atbildes reakciju. Šiem pacientiem veica imūnmodulējošo terapiju vienu pašu vai kopā ar asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (HSCT – *haematopoietic stem cell transplant*) vai kaulu smadzeņu transplantāciju (BMT – *bone marrow transplant*), kas uzlaboja klīnisko atbildes reakciju uz alfa sebelipāzi.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 33 mg nātrija vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,7% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajam. Zāļu ievadīšanai izmanto nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām (skatīt 6.6. apakšpunktu). Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Tā kā alfa sebelipāze ir rekombinanta cilvēku olbaltumviela, nav sagaidāma mijiedarbība ar citohroma P450 metabolizētajām vai citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa sebelipāzes lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami vai ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no alfa sebelipāzes lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Dati no pētījumiem par zāļu lietošanu sievietēm, kuras baro ar krūti, nav pieejami. Nav zināms, vai alfa sebelipāze izdalās cilvēka pienā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar alfa sebelipāzi jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par alfa sebelipāzes ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

KANUMA maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot alfa sebelipāzi, ir ziņots par nevēlamu blakusparādību reiboni, kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tālāk aprakstītie dati ir par alfa sebelipāzes iedarbību klīniskajos pētījumos 125 pacientiem devu diapazonā no 0,35 mg/kg reizi divās nedēļās līdz 7,5 mg/kg reizi nedēļā (skatīt 5.1. apakšpunktu) ar ārstēšanas ilgumu diapazonā no 1 dienas līdz 60,5 mēnešiem (5 gadiem).

No 106 bērniem un pieaugušajiem, kas iekļauti klīniskajos pētījumos, 102 (96,2%) saņēma alfa sebelipāzi 1 mg/kg devā reizi divās nedēļās, ar mediāno iedarbības ilgumu 33 mēneši (6, 59 mēneši). Mediānais iedarbības ilgums 19 zīdaiņiem, kas iekļauti klīniskajos pētījumos, bija 35,5 mēneši (no 1 dienas līdz 60 mēnešiem).

Nopietnākās blakusparādības, kas tika novērotas 4% pacientu klīniskajos pētījumos, bija anafilaktisko reakciju pazīmes un simptomi. Tie ietvēra diskomfortu krūšu kurvī, konjunktīvas hiperēmiju, aizdusu, hiperēmiju, plakstiņu tūska, rinoreju, smagu respiratoru distresu, tahikardiju, paātrinātu elpošanu, aizkaitināmību, pietvīkumu, niezi, nātreni, stridoru, hipoksiju, bālumu un caureju.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulas dati apraksta novērotās nevēlamās blakusparādības zīdaiņiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma alfa sebelipāzi. 2. tabulas dati apraksta ziņotās nevēlamās blakusparādības bērniem un pieaugušajiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma alfa sebelipāzi.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un sastopamības biežumam. Biežums ir norādīts saskaņā ar šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots zīdaiņiem, kuri saņem alfa sebelipāzi (N = 19 pacienti)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	MedDRA ieteicamais termins	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība ^a Anafilaktiska reakcija ^b	Ļoti bieži
Acu bojājumi	Acs plakstiņu tūska	Ļoti bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Ļoti bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Respirators distress	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana Caureja	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Makulopapulāri izsitumi	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis Hipertermija	Ļoti bieži
Izmeklējumi	Zālēm specifisku antivielu klātbūtne Paaugstināta ķermeņa temperatūra Samazināta skābekļa saturācija Paaugstināts asinsspiediens Paātrināta sirdsdarbība Paātrināta elpošana	Ļoti bieži

^a Var ietvert aizkaitināmību, uzbudinājums, vemšanu, nātreni, ekzēmu, niezi, bālumu un paaugstinātu jutību pret zālēm.

^b Novēroja 3 zīdaiņiem, kas tika ārstēti klīniskajos pētījumos. Pamatojoties uz ieteicamo terminu “anafilaktiska reakcija” un piemērojot Sampsona kritērijus, lai noteiktu pazīmes/simptomus, kas atbilst anafilaksei.

2. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots bērniem un pieaugušajiem, kuri saņem alfa sebelipāzi (N = 106 pacienti)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	MedDRA ieteicamais termins	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība ^b	Ļoti bieži
	Anafilaktiska reakcija ^a	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Ļoti bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hiperēmija Hipotensija	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā Caureja	Ļoti bieži
	Vēdera uzpūšanās	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Papulāri izsitumi	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Vājums Drudzis	Ļoti bieži
	Diskomforts krūšu kurvī Reakcija infūzijas vietā ^c	Bieži
Izmeklējumi	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Bieži

^a Notika 2 pacientiem, kas tika ārstēti klīniskajos pētījumos. Pamatojoties uz ieteicamo terminu “anafilaktiska reakcija” un piemērojot Sampsona kritērijus, lai noteiktu pazīmes/simptomus, kas atbilst anafilaksei.

^b Var ietvert drebuļus, ekzēmu, balsenes tūsku, sliktu dūšu, niezi, nātreni.

^c Ietver ekstravazāciju infūzijas vietā, sāpes infūzijas vietā un nātreni infūzijas vietā.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība

Pieciem no 125 pacientiem (4%), kuri saņēma alfa sebelipāzi klīniskajos pētījumos, ieskaitot 3 no 19 zīdaiņiem (16%) un 2 no 106 bērniem un pieaugušajiem (2%), novēroja alfa sebelipāzes anafilaksei raksturīgās nopietnās pazīmes un simptomus. Anafilakse infūzijas laikā tika novērota pat 1 gadu pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Klīniskajos pētījumos 59 no 125 (47%) ar alfa sebelipāzi ārstētajiem pacientiem, ieskaitot 13 no 19 (68%) zīdaiņiem un 46 no 106 (43%) bērniem un pieaugušajiem, novēroja vismaz 1 paaugstinātas jutības reakciju (izvēlēta, izmantojot validētu, iepriekš noteiktu terminu kopu, kas apvienoti, lai noteiktu iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas). Pazīmes un simptomi, kas atbilst vai varētu būt saistīti ar paaugstinātas jutības reakciju diviem vai vairāk pacientiem, ietvēra sāpes vēderā, uzbudinājumu, bronhospazmu, drebuļus, caureju, plakstiņu tūsku, ekzēmu, sejas tūsku, hipertensiju, aizkaitināmību, balsenes tūsku, lūpu pietūkumu, sliktu dūšu, tūsku, bālumu, niezi, drudzi/ķermeņa temperatūras paaugstināšanos, izsitumus, tahikardiju, nātreni, vemšanu un citas. Vairums reakciju notika infūzijas laikā vai 4 stundu laikā pēc tās.

Pārejoša hiperlipidēmija

Atbilstoši zāļu darbības mehānismam pēc ārstēšanas uzsākšanas novērota asimptomātiska cirkulējošā holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās. Lielākoties šī iedarbība novērota pirmajās 2 līdz 4 ārstēšanas nedēļās un mazinājusies nākamajās 8 nedēļās. Skatīt 5.1. apakšpunktu.

Imunogenitāte

Pastāv imunogenitātes iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti pēc alfa sebelipāzes lietošanas ir izveidojušas antivielas pret zālēm (AVZ). Salīdzinot ar bērniem un pieaugušajiem, zīdaiņu populācijā (10/19 pacientiem) biežāk novēroja pozitīvas AVZ.

No 125 pacientiem ar LSL deficītu, kuri iekļauti klīniskajos pētījumos, 19/125 pacientiem (15,0%) bija pozitīvs AVZ tests kādā laika punktā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar alfa sebelipāzi (9 bērniem un pieaugušajiem pacientiem un 10 zīdaiņiem). Bērniem un pieaugušajiem ar LSL deficītu pozitīvas AVZ bija pārejošas un parasti ar zemu ziņoto AVZ titru. Pozitīvu AVZ noturību novēroja visiem 10 zīdaiņiem, bet augsta titra AVZ noturība tika novērota 3 zīdaiņiem no 10. No šiem 19 pacientiem 11 (58%) uzrādīja arī inhibējošu antivielu aktivitāti (NAb) kādā laika punktā pēc sākotnējā stāvokļa.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos tika pētītas līdz 7,5 mg/kg lielas alfa sebelipāzes devas vienu reizi nedēļā, un, lietojot lielāku devu, netika konstatētas specifiskas pazīmes vai simptomi. Rīcību nevēlamu blakusparādību gadījumā skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi; ATK kods: A16AB14

Lizosomu skābes lipāzes (LSL) deficīts

LSL deficīts ir reta slimība ar smagām izpausmēm un lielu mirstību, ar kuru slimo cilvēki no zīdaiņa līdz pieaugušo vecumam. LSL deficīta izpausmes zīdaiņiem ir neatliekama medicīniska situācija ar strauju slimības progresēšanu pāris nedēļu laikā un parasti letālu iznākumu dzīves pirmajos 6 mēnešos. LSL deficīts ir autosomāli recesīva lizosomu uzkrāšanās slimība, kuras pamatā ir ģenētisks defekts, kas izraisa ievērojamu lizosomu skābes lipāzes (LSL) enzīma aktivitātes samazināšanos vai zudumu.

Nepietiekama LSL enzīma aktivitāte izraisa holesterilesteru un triglicerīdu uzkrāšanos lizosomās, kas atrodas dažādu šūnu populācijās, orgānos un orgānu sistēmās, ieskaitot hepatocītus un makrofāgus. Uzkrāšanās aknās izraisa hepatomegāliju, tauku satura pieaugumu aknās, transamināžu līmeņa pieaugumu, kas liecina par hronisku aknu bojājumu, un slimības progresēšanu līdz aknu fibrozei, cirozei un aknu slimības beigu stadijas komplikācijām. Liesā LSL deficīts izraisa splenomegāliju, anēmiju un trombocitopēniju. Lipīdu uzkrāšanās zarnu sienā izraisa malabsorbciju un augšanas aizturi. Bieži novēro dislipidēmiju ar paaugstinātu zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H) un triglicerīdu līmeni un zemu augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) līmeni, kas saistās ar palielinātu tauku saturu aknās un transamināžu līmeņa pieaugumu. Papildu aknu slimībai pacientiem ar LSL deficītu novēro paaugstinātu kardiovaskulāro slimību risku un pastiprinātu aterosklerozes attīstību.

Darbības mehānisms

Alfa sebelipāze ir rekombinanta cilvēku lizosomu skābes lipāze (rcLSL).

Alfa sebelipāze piesaistās šūnas virsmas receptoriem, pateicoties uz proteīna virsmas ekspresētajiem glikāniem, un vēlāk iekļūst lizosomās. Alfa sebelipāze katalizē holesterilesteru un triglicerīdu hidrolīzi lizosomās, veidojot brīvo holesterīnu, glicerīnu un brīvās taukskābes. LSL enzīma aktivitātes aizstāšana izraisa aknu tauku satura un transamināžu līmeņa samazināšanos un veicina holesterilesteru un triglicerīdu metabolismu lizosomā, samazinot ZBL-H, ne-ABL-H un triglicerīdu līmeni un paaugstinot ABL-H līmeni. Tā kā notiek substrāta redukcija zarnās, tiek veicināta augšana.

Klīniskie pētījumi

Zīdaiņi ar LSL deficīta izpausmēm

Pētījums LAL-CL03

LAL-CL03 bija daudzcentru, atklātā tipa, vienas grupas alfa sebelipāzes pētījums 9 pacientiem, kuri bija jaunāki par 24 mēnešiem un kuriem bija apstiprināta LSL deficīta diagnoze, un kuriem bija augšanas aizture, kas sākusies pirms 6 mēnešu vecuma. Pacientiem bija arī strauji progresējoša aknu slimība un smaga hepatosplenomegālija. Pacientu mediānais vecums devu ievades sākšanas brīdī bija 3 mēneši (diapazons = no 1 līdz 6 mēnešiem). Alfa sebelipāzes mediānais iedarbības ilgums uz pacientu bija 55,6 mēneši (diapazons = no 1 dienas līdz 60 mēnešiem). Pacienti saņēma alfa sebelipāzi 0,35 mg/kg lielu devu reizi nedēļā (qw) pirmās 2 nedēļas un pēc tam 1 mg/kg vienu reizi nedēļā. Pamatojoties uz klīnisko atbildes reakciju, devas palielināšana līdz 3 mg/kg reizi nedēļā notika pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz 20 mēnešiem, uzsākot ārstēšanu ar 1 mg/kg devu qw 6 pacientiem. Diviem no šiem 6 pacientiem deva tika palielināta līdz 5 mg/kg reizi nedēļā, kā tas bija atļauts pētījuma protokolā.

Efektivitāte tika novērtēta, salīdzinot ar alfa sebelipāzi ārstēto pacientu dzīvildzi, ja viņiem izdevās izdzīvot ilgāk par 12 mēnešiem pētījumā LAL-CL03, ar dzīvildzi neārstētu zīdaiņu vēsturiskajā kohortā, kurā novērots LSL deficīts ar līdzīgām klīniskajām izpausmēm. LAL-CL03 pētījumā 6 no 9 ar alfa sebelipāzi ārstētajiem zīdaiņiem izdzīvoja ilgāk par 12 mēnešiem (67% 12 mēnešu dzīvildze, 95% TI: 30% līdz 93%). Turpinot ilgstošu ārstēšanu līdz 48 mēnešu vecumam, vēl 1 pacients nomira 15 mēnešu vecumā. Vēsturiskajā kohortā 0 no 21 pacienta izdzīvoja pēc 8 mēnešu vecuma (0% 12 mēnešu dzīvildze, 95% TI: 0% līdz 16%).

Lietojot alfa sebelipāzi, novēroja alanīnaminotransferāzes (ALAT)/aspartāminotransferāzes (ASAT) līmeņa uzlabošanos (kas norāda uz aknu bojājuma samazinājumu) un ķermeņa masas pieaugumu; uzlabojumi tika novēroti pirmajās ārstēšanas nedēļās un saglabājās līdz pētījuma beigām. No sākotnējā stāvokļa līdz 240. nedēļai (60. mēnesim) vidējais ALAT un ASAT līmeņa pazeminājums bija attiecīgi -43,5 V/l un -45,25 V/l. No sākotnējā stāvokļa līdz 240. nedēļai vidējā vecumam atbilstošā ķermeņa masas procentile no 12,74% uzlabojās uz 43,17%, bet vidējais albumīna līmenis serumā no 26,9 g/l paaugstinājās uz 31,98 g/l. Devas palielināšana līdz 3 mg/kg reizi nedēļā izraisīja papildu ķermeņa masas pieaugumu, limfadenopātijas un seruma albumīna līmeņa uzlabošanos.

Pētījums LAL-CL08

Pētījums LAL-CL08 bija daudzcentru, atklāts pētījums, kurā izvērtēja alfa sebelipāzi 10 zīdaiņiem ≤ 8 mēnešu vecumā ar apstiprinātu diagnozi – strauji progresējošs LSL deficīts, kas steidzami jāārstē, un ar izteiktu vēdera uzpūšanos un hepatomegāliju, atpalcību attīstībā, koagulācijas traucējumiem, smagu anēmiju un/vai brāli vai māsu ar strauji progresējošu LSL deficīta gaitu.

Pētījuma pacientu mediānais vecums alfa sebelipāzes pirmās infūzijas dienā bija 3 mēneši (diapazons: no 0,5 līdz 4 mēnešiem). Pētījumu pabeidza astoņi pacienti (80%). Mediānais iedarbības ilgums bija 34 mēneši (diapazons: no 1 līdz 37 mēnešiem). Divi pacienti (20%) priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā nāves dēļ. Visi 10 pacienti saņēma sākuma devu 1 mg/kg qw. Deviņiem pacientiem, kas izdzīvoja ilgāk par 4 nedēļām, deva tika palielināta līdz 3 mg/kg qw, un 7 no šiem pacientiem devu vēlāk palielināja līdz 5 mg/kg qw, kā bija atļauts pētījuma protokolā. Vienam pacientam devu vēlāk palielināja līdz 7,5 mg/kg qw. Diviem pacientiem devu vēlāk samazināja, un tas notika pēc veiksmīgas transplantācijas procedūras: viens pacients saņēma BMT, otrs pacients – HSCT. Līdz 12, 18, 24 un

36 mēnešu vecumam izdzīvojošo pacientu proporcija (95% ticamības intervāls [TI]) bija attiecīgi 90% (55,5%; 99,7%), 80% (44,4%; 97,5%), 80% (44,4%; 97,5%) un 75% (34,9%; 96,8%). Divi pacienti pētījuma pabeigšanas brīdī bija < 36 mēnešu veci un tika izslēgti no analīzes par dzīvildzi līdz 36 mēnešu vecumam. Kopējā pētījuma populācijā tika novērota ASAT, gamma glutamīltransferāzes (GGT) un kopējā bilirubīna līmeņa pazemināšanās un albumīna līmeņa serumā paaugstināšanās ar mediānām izmaiņām no sākotnējā stāvokļa līdz pēdējam novērtējumam attiecīgi -34,5 V/l, -66,67 SV/l, -63,64 μmol/l un 33,33 g/l.

Augums un ķermeņa masa pieauga pakāpeniski. Mediānās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa Z rādītājā ķermeņa masa atbilstoši augumam (WFH – *weight for height*) samazinājās līdz 4. nedēļai. Sākot no 24. nedēļas, novēroja izteiktus uzlabojumus. 144. nedēļā mediānā izmaiņa (diapazons) WFH Z rādītājā bija 3,07 (-1,0; 5,3) no sākotnējā stāvokļa.

Bērni un pieaugušie ar LSL deficītu

Pētījums LAL-CL02

Pētījums LAL-CL02 bija daudzcentru, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 66 bērni un pieaugušie ar LSL deficītu. Pacienti pēc nejaušības principa tika sadalīti grupās, lai lietotu 1 mg/kg lielu alfa sebelipāzes devu (n = 36) vai placebo (n = 30) vienu reizi divās nedēļās (qow) 20 nedēļas pētījuma dubultaklajā periodā. Pacientu vidējais vecums randomizācijas brīdī bija 16,5 gadi, diapazons 4-58 gadi (36% bija < 12 gadus veci un 71% bija < 18 gadus veci). Lai piedalītos pētījumā, pacientu ALAT līmenim bija jābūt $\geq 1,5 \times$ augšējā normas robeža (ANR). Lielākajai daļai pacientu (58%) ZBL holesterīns pētījuma sākumā bija > 190 mg/dl, un 24% pacientu ar ZBL holesterīnu > 190 mg/dl lietoja lipīdu līmeni pazeminošas zāles. No 32 pacientiem, kuriem pētījuma sākumā tika veikta aknu biopsija, 100% bija aknu fibroze un 31% bija ciroze. Pacienti, kuriem biopsijā tika pierādīta aknu ciroze, bija vecumā no 4-21 gadam.

Tika novērtēti šādi mērķa kritēriji: ALAT līmeņa normalizēšanās, ZBL holesterīna samazināšanās, ne-ABL holesterīna samazināšanās, ASAT līmeņa normalizēšanās, triglicerīdu līmeņa samazināšanās, ABL holesterīna palielināšanās, aknu tauku satura samazināšanās, vērtējot ar multi-echo gradienta echo magnētiskās rezonanses attēlveidošanu (MEGE-MR), un aknu steatozes uzlabošanās, vērtējot ar morfometriju.

Alfa sebelipāzes lietotāju grupā novēroja statistiski nozīmīgu vairāku mērķa kritēriju uzlabošanos, salīdzinot ar placebo grupu pēc pētījuma 20 nedēļu dubultaklā perioda, kā parādīts 3. tabulā. Absolūtais vidējā ALAT līmeņa samazinājums bija -57,9 V/l (-53%) alfa sebelipāzes lietotāju grupā un -6,7 V/l (-6%) placebo grupā.

3. tabula. Primārie un sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji LAL-CL02 pētījumā

Mērķa kritērijs	Alfa sebelipāze (n = 36)	Placebo (n = 30)	P-vērtība ^d
Primārais mērķa kritērijs			
ALAT normalizēšanās ^a	31%	7%	0,0271
Sekundārie mērķa kritēriji			
ZBL holesterīns, vidējā % atšķirība no sākotnējā stāvokļa	-28%	-6%	< 0,0001
Ne-ABL holesterīns, vidējā % atšķirība no sākotnējā stāvokļa	-28%	-7%	< 0,0001
ASAT normalizēšanās ^b	42%	3%	0,0003
Triglicerīdi, vidējā % atšķirība no sākotnējā stāvokļa	-25%	-11%	0,0375
ABL holesterīns, vidējā % atšķirība no sākotnējā stāvokļa	20%	-0,3%	< 0,0001

3. tabula. Primārie un sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji LAL-CL02 pētījumā

Mērķa kritērijs	Alfa sebelipāze (n = 36)	Placebo (n = 30)	P-vērtība ^d
Aknu tauku saturs ^c , vidējā % atšķirība no sākotnējā stāvokļa	-32%	-4%	< 0,0001

^a Pacientu īpatsvars, kas sasniedza rādītāju normalizēšanos, definētu kā 34 vai 43 V/l atkarībā no vecuma un dzimuma.

^b Pacientu īpatsvars, kas sasniedza rādītāju normalizēšanos, definētu kā 34–59 V/l atkarībā no vecuma un dzimuma. Vērtējums veikts pacientiem ar novirzēm sākotnējā stāvokļa vērtībās (n = 36 alfa sebelipāzes grupā; n = 29 placebo grupā).

^c Vērtējums veikts pacientiem ar MEGE-MR izmeklējumu (n = 32 alfa sebelipāzes grupā; n = 25 placebo grupā).

^d P-vērtības iegūtas ar Fišera testu normalizēšanās mērķa kritērijiem un Vilkoksona rangu testu visiem pārējiem mērķa kritērijiem.

Pacientu apakšgrupai bija pieejamas pāra biopsijas no sākotnējā stāvokļa un 20. nedēļā (n = 26). No pacientiem ar pieejamām pāra aknu biopsijām 63% (10/16) alfa sebelipāzes lietotāju novēroja aknu steatozes uzlabošanos (samazināšanos par vismaz ≥ 5%), vērtējot ar morfometriju, salīdzinājumā ar 40% (4/10) pacientu placebo grupā. Šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

Atklātais periods

Pacienti, kas piedalījās pētījumā LAL-CL02, varēja turpināt ārstēšanu pētījuma atklātajos periodos. 66 pacienti piedalījās pētījuma pirmajā atklātajā periodā (līdz 130 nedēļām) un lietoja 1 mg/kg lielu alfa sebelipāzes devu reizi divās nedēļās. Pacientiem, kuri saņēma alfa sebelipāzi pētījuma dubultaklājā periodā, saglabājās pirmajās 20 ārstēšanas nedēļās novērotais ALAT līmeņa samazinājums un tika novērota turpmāka lipīdu rādītāju uzlabošanās, ieskaitot ZBL holesterīna un ABL holesterīna līmeni. Divpadsmit (12) no 66 pacientiem atklātajā periodā devu palielināja līdz 3 mg/kg reizi divās nedēļās, pamatojoties uz klīnisko atbildes reakciju.

Placebo lietotājiem pētījuma dubultaklājā periodā saglabājās paaugstināts transamināžu līmenis serumā un novirzes seruma lipīdu rādītājos. Apstiprinot novērojumus par alfa sebelipāzes lietošanu pētījuma dubultaklājā periodā, alfa sebelipāzes lietošanas uzsākšana atklātajā periodā izraisīja strauju ALAT līmeņa un lipīdu rādītāju uzlabošanos, ieskaitot ZBL holesterīnu un ABL holesterīnu.

Uzlabojumi ALAT līmenī un lipīdu rādītājos (ZBL-holesterīna un ABL-holesterīna līmenī) saglabājās atklātajā paplašinātās ārstēšanas periodā līdz 256 nedēļām (5 gadus) ar kopējo vidējo ārstēšanas ilgumu 42,5 mēneši.

Pētījums LAL-CL01/LAL-CL04

Atsevišķā atklātā tipa pētījumā (LAL-CL01/LAL-CL04) pieaugušiem pacientiem ar LSL deficītu ārstēšanas 260 nedēļu periodā saglabājās seruma transamināžu un lipīdu līmeņa uzlabošanās. Astoni pacienti no deviņiem pēc 4 ārstēšanas nedēļām no pētījuma LAL-CL01 (0,35 mg/kg qw, 1 mg/kg qw vai 3 mg/kg qw) pārgāja uz pētījumu LAL-CL04 (1 mg/kg qow vai 3 mg/kg qow), bet 5 pacienti saņēma devu 1 mg/kg qow un 3 pacienti saņēma devu 3 mg/kg qow. Periodā, kad pacienti nesaņēma alfa sebelipāzi, novēroja seruma transamināžu un ZBL-holesterīna līmeņa paaugstināšanos un ZBL-holesterīna līmeņa pazemināšanos.

Pētījums LAL-CL06

LAL-CL06 bija daudzcentru, atklāts pētījums, kurā piedalījās 31 bērns un pieaugušais ar LSL deficītu, un tajā bija paredzēts iekļaut pacientus, kuri dalībai iepriekšējos klīniskajos pētījumos varēja būt nepiemēroti vecuma, slimības progresēšanas, iepriekšējas asinsrades cilmes šūnu terapijas vai aknu transplantācijas, mazāk izplatītu slimības izpausmju dēļ vai tāpēc, ka slimības raksturīpašības nepieļāva dalību ar placebo kontrolētā pētījumā. Vismaz 4 pacienti pētījumā bija vecumā no 2 līdz 4 gadiem. Pētījumu veidoja ne vairāk kā 45 dienas ilgs atlases periods, ne vairāk kā 96 nedēļas ilgs

ārstēšanas periods un ne vairāk kā 48 nedēļas ilgs pagarinātais ārstēšanas periods (kopējais ārstēšanas ilgums ne vairāk kā 144 nedēļas). Mediānais alfa sebelipāzes iedarbības ilgums bija 33 mēneši (diapazons: no 14 līdz 33,5 mēnešiem).

Divdesmit astoņi no 31 pacienta pabeidza 96 nedēļas ilgo ārstēšanas periodu (1 pacients pētījumu pabeidza 61. nedēļā, jo atsaucā piekrišanu, 1 paciente 64. nedēļā grūtniecības dēļ un 1 pacients 76. nedēļā, jo pārgāja uz aptiekās iegādājamu terapijas līdzekli). Divdesmit pieci no 28 pacientiem, kas pabeidza 96 nedēļas ilgo ārstēšanas periodu, turpināja saņemt alfa sebelipāzi, sākot ar devu 1 mg/kg qow. Trīspadsmit pacientiem no 31 pacienta deva tika palielināta, kā bija atļauts pētījuma protokolā. Vienpadsmit pacientiem no 13 pacientiem deva no 1 mg/kg qow sākotnēji tika palielināta uz 3 mg/kg qow, bet 4 no šiem pacientiem devu palielināja vēl par 3 mg/kg qow.

Sākuma stāvoklī seruma transamināžu (ALAT/ASAT) līmenis bija paaugstināts apmēram 75% pacientu, aptuveni pusei pacientu līmenis bija $> 1,5 \times \text{NAR}$. ALAT un ASAT līmeņa pazeminājums bija novērojams 4. nedēļā un saglabājās alfa sebelipāzes ilgtermiņa lietošanas laikā, vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 144. nedēļai bija attiecīgi -40,3 V/l (-32,0%) un -42,2 V/l (34,2%).

Īsi pēc ārstēšanas uzsākšanas (4. nedēļā) tika novērots pārejošs kopējā holesterīna, ne-ABL-H un ZBL-H līmeņa pieaugums, pēc tam nākamajā novērtējumā, 8. nedēļā, līmenis nokritās zemāk par sākotnējo stāvokli. Šis novērojums ir savienojams ar uzkrāto lipīdu substrātu izvadīšanu no skartajiem audiem, un to novēroja iepriekšējos alfa sebelipāzes pētījumos. Turpmāka ilgtermiņa terapija ar alfa sebelipāzi radīja seruma lipīdu profila uzlabojumu, un vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ZBL-H, triglicerīdu un ne-ZBL-H līmenī 144. nedēļā bija attiecīgi -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl un -63,7 mg/dl, bet vidējās procentuālās izmaiņas attiecīgi -31,2%, -19,1% un -30,3%. Tika novērots ABL-H līmeņa pieaugums ar vidējo pieaugumu no sākotnējā stāvokļa 144. nedēļā 10,2 mg/dl un vidējo procentuālo pieaugumu 39,7%.

Aknu biopsijas dati bērniem un pieaugušajiem

Aknu biopsija ir aknu slimības aktivitātes un fibrozes histoloģiskā izvērtējuma standarta prakse par spīti tādiem tās ierobežojumiem kā atšķirības paraugu ņemšanā, iespējamās komplikācijas invazīvās procedūras dēļ un subjektivitāte punktu piešķiršanā.

Aknu biopsijas no 59 pacientiem, kas bija iekļauti pētījumos LAL-CL02 un LAL-CL06, izvērtēja neatkarīgs patologs centrālā iestādē, kura bija maskēta attiecībā uz novērtējuma laika punktu un nozīmēto ārstēšanu. Visas biopsijas puskvantitatīvi izvērtēja attiecībā uz tādām histoloģiskām iezīmēm kā Išaka fibrozes rādītājs, vārtu vēnas iekaisums, daivu iekaisums, makrovezikulāra steatoze un mikrovezikulāra steatoze. Lai kvantitatīvi noteiktu steatozes, fibrogēno šūnu, kolagēna un makrofāgu procentuālo daļu, izmantoja datorizētu morfometriju.

Aknu biopsijas attiecībā uz Išaka fibrozes rādītāju tika izvērtētas 59 pacientiem sākotnējā stāvoklī un 38 pacientiem 12. mēnesī (jeb pēc 12 mēnešiem alfa sebelipāzes iedarbības). Išaka rādītājs sākotnējā stāvoklī un 12. mēnesī tikai noteikts 36 pacientiem.

Sākotnējā stāvoklī 3 no 59 pacientiem (5%) Išaka rādītājs bija 0 (nav fibrozes), bet 15 pacientiem (25%) Išaka rādītājs bija 6, kas norāda uz pastāvīgu vai progresējušu cirozi. Išaka rādītājs līdz 12. mēnesim uzlabojās, kad 9 no 38 pacientiem (24%) Išaka rādītājs bija 0, bet 7 pacientiem (18%) Išaka rādītājs bija 6. Kopumā 31 no 36 pacientiem (86,1%) Išaka rādītājs līdz 12. mēnesim uzlabojās vai nepasliktinājās. Išaka rādītājs samazinājās 10 pacientiem (28%) par ≥ 2 punktiem no sākotnējā stāvokļa līdz 12. mēnesim, ieskaitot izmaiņas no 2. stadijas uz 0. stadiju, no 3. stadijas uz 1. un 0. stadiju, no 5. stadijas uz 0. stadiju (samazinājums par > 3 punktiem) un no 6. stadijas uz 4. un 3. stadiju. Visumā šiem 10 pacientiem ar samazinājumu par ≥ 2 punktiem Išaka stadijas rādītājā bija arī ievērojami uzlabojumi citos ar pētījumu saistītajos novērtējumos, piemēram, ALAT, ZBL-H, ABL-H un ne-ABL-H līmeņa pazeminājums šajā pašā periodā.

Pamatojoties uz piemērotības kritērijiem, vispārīgi bija sagaidāms, ka pacientiem pētījumā LAL-CL06 ciroze un grūti ārstējamas slimības būs biežāk nekā pacientiem pētījumā LAL-CL02, jo viņiem

sākotnējā stāvoklī bija vairāk progresējušas aknu slimības gadījumu. Atrades aknu biopsijās pētījumos LAL-CL02 un LAL-CL06 savstarpēji atbilda. Sākotnējā stāvoklī abos pētījumos lielākajai daļai pacientu bija mikrovezikulāra steatoze (57 no 59; 97%), ieskaitot 45 no 59 pacientiem (76%) ar rezultātu 4 (skalā no 0 līdz 4, kur smaga slimība definēta kā 4 un ir līdzvērtīga > 66% skarto/nomainīto hepatocītu), kā sagaidāms ar pamatslimību. 12. mēnesī pacientu proporcija ar smagu mikrovezikulāru steatozi samazinājās līdz 17 no 38 pacientiem (45%), kuriem bija > 66% skarto/nomainīto hepatocītu (rezultāts 4).

Pediatriskā populācija

Astoņdesmit astoņi no 125 pacientiem (70%), kuri saņēma alfa sebelipāzi klīniskajos pētījumos, bija bērni un pusaudži (no 1 mēneša līdz 18 gadu vecumam) pirmās devas saņemšanas dienā. Pašreiz pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

LSL deficīta reģistrs

Medicīnas un veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti piedalīties un reģistrēt visus pacientus, kuriem diagnosticēts LSL deficīts, LSL deficīta reģistrā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alfa sebelipāzes farmakokinētika bērniem un pieaugušajiem tika noteikta, veicot populācijas farmakokinētisko analīzi 102 pacientiem ar LSL deficītu, kuri saņēma alfa sebelipāzes intravenozo infūziju 4 klīniskajos pētījumos LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 un CLAL-CL06 (4. tabula). Prognozētie alfa sebelipāzes farmakokinētikas un iedarbības parametri klīniskajos pētījumos 4. tabulā ir norādīti pa vecumgrupām.

4. tabula. Vidējie (SN) prognozētie farmakokinētikas un iedarbības parametri pēc atkārtotas 1 mg/kg alfa sebelipāzes ievadīšanas pacientiem ar LSL deficītu pa vecumgrupām.

Rādītājs	Vecums < 4 gadi (N = 5)	Vecums no 4 līdz < 12 gadiem (N = 32)	Vecums no 12 līdz < 18 gadiem (N = 34)	Vecums ≥ 18 gadi (N = 31)
Cl (l/h)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/h)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
Vc (l)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
Vss (l)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{1/2β} (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × h/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Piezīme. Prognozētie parametri ir iegūti no datiem pētījumos LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 un LAL-CL06.

AUC_{ss} = laukums zem seruma koncentrācijas un laika līknes līdzsvara koncentrācijā; Cl = klīrenss; C_{max,ss} = maksimālā novērotā koncentrācija serumā līdzsvara koncentrācijas apstākļos; FK = farmakokinētika; Q = perifērais klīrenss; t_{1/2β} = terminālais izvadīšanas pusperiods; Vc = centrālais izkliedes tilpums; Vss = izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā.

Linearitāte/nelinearitāte

Tā kā dati par augstākas koncentrācijas iedarbību ir ierobežoti, nevar izdarīt secinājumus par alfa sebelipāzes farmakokinētikas linearitāti. Lietojot devas 1 mg/kg vai 3 mg/kg reizi divās nedēļās nenovēroja zāļu uzkrāšanos, lai gan novērojumus par zāļu uzkrāšanos, lietojot 3 mg/kg reizi divās nedēļās, veica ierobežotam pacientu skaitam. Nav sagaidāma zāļu uzkrāšanās, lietojot zāles vienu reizi nedēļā, jo zālēm ir relatīvi ātrs klīrenss.

Īpašas populācijas

Veicot alfa sebelipāzes populācijas farmakokinētikas modeļa kovariātu analīzi, netika konstatēta nozīmīga vecuma, dzimuma un enzīmu nobriešanas ietekme uz alfa sebelipāzes Cl (zāļu klīrensu) un V_c (centrālo izkliedes tilpumu). Ķermeņa masa un ķermeņa virsmas laukums ir nozīmīgi Cl līdzmainīgie faktori. Alfa sebelipāzes lietošana nav pētīta pacientiem pēc 65 gadu vecuma.

Pieejama ierobežota informācija par alfa sebelipāzes farmakokinētiku etniskajām grupām, kas nepieder eiropēidu rasei.

Alfa sebelipāze ir olbaltumviela, tādēļ sagaidāma tās sadalīšanās peptīdu hidrolīzes ceļā. Tātad aknu darbības traucējumu gadījumā nav sagaidāma ietekme uz alfa sebelipāzes farmakokinētiku. Trūkst datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Alfa sebelipāzes elimināciju caur nierēm uzskata par maznozīmīgu klīrensa ceļu. Trūkst datu par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko proteīnu gadījumā pastāv imunogenitātes attīstības iespējamība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti žurkām un pērtiķiem, fertilitāti, embriofetālo attīstību un pre- un postnatālo attīstību žurkām un trušiem neliecina par īpašu risku cilvēkam. Hroniskas toksicitātes pētījumi jauniem makaku sugas pērtiķiem neuzrādīja toksicitāti, lietojot līdz 3 reizēm lielāku devu nekā ieteicamo devu zīdaiņiem un 10 reizes lielāku devu nekā ieteicamo devu pieaugušajiem/bērniem. Netika novērotas nevēlamas parādības žurku un trušu embriofetālās attīstības pētījumos, lietojot vismaz 10 reizes lielāku devu nekā ieteicamo devu pieaugušajiem/bērniem, un žurku fertilitātes un pre- un postnatālās attīstības pētījumos, lietojot līdz 10 reizēm lielāku devu nekā ieteicamo devu pieaugušajiem/bērniem.

Pētījumi alfa sebelipāzes mutagēnā un kancerogēnā potenciāla novērtēšanai nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs citrāts
Citronskābes monohidrāts
Cilvēka seruma albumīns
Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 2 gadi.

Pēc atšķaidīšanas: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā vai līdz 12 stundām temperatūrā līdz 25 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu neizlieto nekavējoties, atbildība par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas jāuzņemas lietotājam, un

parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā vai 12 stundas temperatūrā līdz 25 °C, ja vien atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzidra stikla flakons (I klases) ar silikonizētu butilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu plastmasas virsmu, kas satur 10 ml koncentrāta.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs KANUMA flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. KANUMA jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, ievērojot aseptikas noteikumus.

Atšķaidītais šķīdums jāievada pacientiem, izmantojot proteīnus maz saistošu infūzijas sistēmu ar sistēmā integrētu, proteīnus maz saistošu 0,2 µm filtru ar virsmas laukumu virs 4,5 cm², lai nepieļautu filtra oklūziju.

Alfa sebelipāzes infūzijas sagatavošana

KANUMA jāsagatavo un jālieto atbilstoši tālāk minētajām darbībām. Jāievēro aseptikas noteikumi.

- a. Infūzijas nolūkiem atšķaidīšanai nepieciešamo flakonu skaitu jānosaka, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu un paredzēto devu.
- b. Pirms atšķaidīšanas, lai samazinātu alfa sebelipāzes olbaltumvielu daļiņu veidošanās risku šķīdumā, ieteicams ļaut KANUMA flakoniem sasniegt temperatūru no 15 līdz 25 °C. Flakonus nedrīkst atstāt ārpus ledusskapja ilgāk par 24 stundām pirms atšķaidīšanas infūzijai. Flakonus nedrīkst sasaldēt, uzsildīt un uzkarsēt mikroviļņu krāsnī un tie ir jāsargā no gaismas.
- c. Flakonus nedrīkst sakratīt. Pirms atšķaidīšanas koncentrāts flakonos vizuāli jānovērtē; koncentrātam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam vai viegli iekrāsotam (dzeltenam). Tā kā zāles satur olbaltumvielas, flakonā esošajā koncentrātā iespējama nelielu flokulāciju (piem., plānu caurspīdīgu šķiedru) klātbūtne, tomēr to drīkst lietot.
- d. Nelietojiet koncentrātu, ja tas ir mainījis krāsu, duļķains vai redzamas svešas daļiņas.
- e. No katra flakona lēnām jāievelk līdz 10 ml koncentrāta un atšķaidiet ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ieteicamo kopējo infūzijas tilpumu atkarībā no pacienta ķermeņa masas skatīt 5. tabulā. Šķīdums saudzīgi jā sajauc un to nedrīkst sakratīt.

5. tabula. Ieteicamie infūzijas tilpumi*

Kĕrmeņa masa (kg)	1 mg/kg deva	3 mg/kg deva	5 mg/kg deva**
	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (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

* Infūzijas tilpums jānosaka atkarībā no paredzētās devas, un galīgajai alfa sebelipāzes koncentrācijai jābūt 0,1-1,5 mg/ml.

** Pacienti ar LSL deficītu pirmajos 6 dzīves mēnešos, kuri optimālu klīnisko atbildes reakciju nesasniedz ar devu 3 mg/kg.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1033/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 28. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Kanuma izplatīšanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetentajām iestādēm par izglītojošo materiālu saturu un formātu, ieskaitot plašsaziņas līdzekļiem, izplatīšanas noteikumiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošo materiālu mērķis ir veicināt veselības aprūpes speciālistus iekļaut pacientus ar lizosomālās skābās lipāzes (LSL) deficītu perspektīvā slimību un klīnisko rezultātu reģistrā, lai monitorētu Kanuma efektivitāti un drošumu (LSL deficīta reģistrs), pievēršot īpašu uzmanību paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi, un antiviēlu pret zālēm (AVZ) attīstībai, kas ietekmē ārstēšanas atbildes reakciju.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Kanuma nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu lietot Kanuma, būtu pieejami izglītojošie materiāli. Ārstiem paredzētajiem izglītojošajiem materiāliem jāietver:

- zāļu apraksts;
- ceļvedis veselības aprūpes speciālistiem.

Ceļvedim veselības aprūpes speciālistiem jāietver šādi galvenie elementi:

- brīdinājumi un piesardzība lietošanā saistībā ar paaugstinātas jutības risku, ieskaitot anafilaksi, vai AVZ attīstību, īpaši pievēršoties simptomiem, laikiem līdz to rašanās sākumam un smagumam;
- informācija par rīcību smagu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā, ieskaitot anafilaksi.
- norādījumi par iespējamās AVZ veidošanās monitorēšanu, uzsākot ārstēšanu ar Kanuma, it sevišķi pacientiem, kuriem Kanuma lietošanas laikā attīstās klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai potenciāls klīniskās atbildes reakcijas zudums;
- informācija veselības aprūpes speciālistiem par to, ka testu nodrošināšana AVZ pozitīvu pacientu monitorēšanai ir RAĪ atbildība, ieskaitot norādījumus testa pieprasīšanai;
- informācija par notiekošo LSL deficīta reģistru, ieskaitot to, cik svarīgi ir iekļaut reģistrā pacientus, tostarp tos, kuri nelieto Kanuma, un dalības noteikumi.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (<i>post-authorisation safety study</i> -	Starpposma

PASS): LSL deficīta reģistrs: neintervences, daudzcentru, prospektīvs slimības un klīnisko rezultātu reģistrs pacientiem ar lizosomālās skābās lipāzes deficītu, lai labāk izprastu slimību, tās progresēšanu un saistītās komplikācijas, un izvērtētu Kanuma ilgtermiņa efektivitāti (aknu funkcijas normalizēšanos) un drošumu (it sevišķi paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot anafilaksi, un zāļu antivielu attīstību, kas potenciāli ietekmē ārstēšanas atbildes reakciju) atbilstoši saskaņotajam protokolam.	ziņojumi paredzēti ik pēc 2 gadiem Galīgais pētījuma ziņojums paredzēts 2027. gada janvārī
--	--

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

KANUMA 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
sebelipase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs koncentrāta ml satur 2 mg alfa sebelipāzes. Katrs flakons satur 20 mg alfa sebelipāzes 10 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Nātrija citrāts

Citronskābes monohidrāts

Cilvēka seruma albumīns

Ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 10 ml

20 mg/10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Nekratīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1033/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC {numurs}

SN {numurs}

NN {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**10 ml FLAKONS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

KANUMA 2 mg/ml sterils koncentrāts
sebelipase alfa
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/10 ml

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

KANUMA 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai alfa sebelipāze (sebelipase alfa)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam Jums vai Jūsu bērnam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir KANUMA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms KANUMA saņemšanas
3. Kā saņemt KANUMA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt KANUMA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir KANUMA un kādam nolūkam to lieto

KANUMA satur aktīvo vielu alfu sebelipāzi. Alfa sebelipāze ir līdzīga dabiski ražotajam enzīmam, lizosomu skābes lipāzei (LSL), ko organisms izmanto, lai noārdītu taukus. To lieto visu vecumu pacientiem ar lizosomu skābes lipāzes deficītu (LSL deficītu).

LSL deficīts ir ģenētiska slimība, kas izraisa aknu bojājumu, augstu holesterīna līmeni asinīs un cita veida komplikācijas, jo organismā uzkrājas noteikta veida tauki (holesterilesteri un triglicerīdi).

Kā KANUMA darbojas

Šīs zāles ir enzīmus aizvietojošā terapija. Tas nozīmē, ka zāles aizstāj neesošo vai nepietiekamo LSL enzīmu pacientiem ar LSL deficītu. Šīs zāles darbojas, samazinot tauku uzkrāšanos, kas ir pamatā medicīniskajām komplikācijām, ieskaitot augšanas traucējumus, aknu bojājumu un sirds problēmas. Tās uzlabo arī tauku līmeni asinīs, tostarp paaugstināto ZBL ("sliktā holesterīna") un triglicerīdu līmeni.

2. Kas Jums jāzina pirms KANUMA saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt KANUMA

- Ja Jums vai Jūsu bērnam ir bijusi dzīvību apdraudoša alerģiska reakcija pret alfa sebelipāzi, ko nevar kontrolēt, ja Jūs vai Jūsu bērns atkal saņemtu zāles, vai pret olām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Ja lietojat KANUMA, Jums vai Jūsu bērnam iespējamās blakusparādības, kamēr Jūs vai Jūsu bērns saņem zāles vai nākamajās stundās pēc infūzijas (skatīt 4. punktu). Šīs blakusparādības tiek dēvētas par reakciju uz infūziju, un dažreiz tās var būt smagi izteiktas un ietvert alerģisku reakciju, kas var būt dzīvību apdraudoša, un tādos gadījumos var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Pirmo reizi, kad Jums vai Jūsu bērnam tiek lietots KANUMA, veselības aprūpes speciālistam Jūs jānovēro 1 stundu, lai savlaicīgi konstatētu jebkādas par reakciju uz infūziju

liecinošas pazīmes. **Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas šāda smagi izteikta infūzijas reakcija, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.** Ja Jums vai Jūsu bērnam attīstās infūzijas reakcija, Jūs vai Jūsu bērns varētu saņemt papildu zāles reakciju ārstēšanai vai novēršanai nākotnē. Šīs zāles var ietvert antihistamīnus, drudzi mazinošas zāles un/vai kortikosteroīdus (pretiekaisuma zāles).

Ja infūzijas reakcija ir smagi izteikta, Jūsu ārsts varētu pārtraukt KANUMA infūziju un uzsākt Jūsu vai Jūsu bērna atbilstošu ārstēšanu.

- Ārstēšanas laikā var rasties asins olbaltumvielas pret KANUMA, kuras sauc arī par antivielām pret zālēm. Ja jūtat mazāku KANUMA ārstēšanas efektivitāti, konsultējieties ar ārstu.
- Šīs zāles satur olu olbaltumvielas. Ja Jums vai Jūs bērnam ir vai iepriekš ir bijusi alerģija pret olām, pastāstiet to savam ārstam vai medmāsai (skatīt „**Jūs nedrīkstat saņemt KANUMA**”).

Citas zāles un KANUMA

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras Jūs lietojat vai Jūsu bērns lieto pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība

Dati par alfa sebelipāzes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Piesardzības dēļ Jūs nedrīkstat saņemt KANUMA grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa sebelipāze izdalās mātes pienā. Pastāstiet savam ārstam, ja barojat vai plānojat barot bērnu ar krūti. Jūsu ārsts tad Jums palīdzēs izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt lietot KANUMA, ņemot vērā ieguvumu no barošanas ar krūti mazulim un ieguvumu no KANUMA lietošanas mātei.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

KANUMA maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nevēlamā alfa sebelipāzes lietošanas blakusparādība var būt reibonis, kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

KANUMA satur nātriju

Šīs zāles pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām intravenozai ievadīšanai satur 33 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) ieteiktajā devā. Tas ir līdzvērtīgi 1,7% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir kontrolēta nātrija diēta.

3. Kā saņemt KANUMA

Deva, kuru Jūs vai Jūsu bērns saņem, ir atkarīga no Jūsu vai Jūsu bērna ķermeņa masas.

Zīdaiņi (< 6 mēnešu vecumā)

Pacientiem ar slimības pazīmēm un simptomiem zīdaiņa vecumā ieteicamā sākuma deva ir 1 mg/kg vai 3 mg/kg reizi nedēļā. Atkarībā no atbildes reakcijas uz ārstēšanu var tikt apsvērta Jūsu bērna devas pielāgošana.

Bērni un pieaugušie

Ieteiktā deva ir 1 mg uz vienu ķermeņa masas kg vienu reizi katru otro nedēļu, ievadot vēnā ar sistēmu. Atkarībā no Jūsu vai Jūsu bērna atbildes reakcijas uz ārstēšanu var tikt apsvērta devas pielāgošana.

Katra infūzija ilgs apmēram no 1 līdz 2 stundām. Ārsts vai medmāsa Jūs vai Jūsu bērnu, iespējams, pēc infūzijas novēros vēl vienu stundu. KANUMA lietošana jāuzsāk pēc iespējas mazākā vecumā, un tas ir paredzēts ilgstošai lietošanai.

Jūs vai Jūs bērns saņemsiet KANUMA vēnā infūzijas veidā, to Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Pirms Jūs vai Jūsu bērns saņemsiet zāles, tās tiks atšķaidītas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Zāļu lietošanas laikā vai drīz pēc zāļu saņemšanas tika novērotas blakusparādības (infūzijas reakcijas). Nopietnākā blakusparādība var būt alerģiska reakcija (ļoti bieži [var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem] zīdaiņiem līdz 6 mēnešu vecumam, vai bieži [var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem] bērniem un pieaugušajiem) ar tādiem simptomiem kā elpošanas grūtības, strauja elpošana, paātrināta sirdsdarbība, diskomforts krūšu kurvī, mērena acs plakstiņu tūska, acu apsārtums, iesnas, piesarkums, nātrene, nieze, caureja, bālums, sēkšana, zems skābekļa līmenis asinīs, ādas apsārtums un aizkaitināmība. **Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas šādiem simptomi, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.** Ja Jums attīstās infūzijas reakcijas, Jūs varētu saņemt papildu zāles reakciju ārstēšanai vai novēršanai nākotnē. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir smaga infūzijas reakcija ir smagi izteikta, Jūsu ārsts varētu pārtraukt intravenozo KANUMA infūziju un uzsākt atbilstošu ārstēšanu.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), kas ziņotas par zīdaiņiem (1 līdz 6 mēnešu vecumā), ir šādas:

Paaugstināta jutība (aizkaitināmība, uzbudinājums, vemšana, nātrene, ekzēma, nieze, bālums un paaugstināta jutība pret zālēm), smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas)
Plakstiņu pietūkums
Ātra sirdsdarbība
Grūtības elpot
Caureja, vemšana
Izsitumi, piepacelti izsitumi
Drudzis
Samazināts skābekļa daudzums asinīs, paaugstināts asinsspiediens, ātra elpošana, olbaltumvielu veidošanās asinīs

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), kas ziņotas par bērniem un pusaudžiem (vecumā no 4 līdz 18 gadiem) un pieaugušajiem, ir šādas:

Paaugstināta jutība (drebuļi, ekzēma, balsenes tūska, slikta dūša, nieze un nātrene)
Reibonis
Sāpes vēderā, caureja
Nogurums, drudzis

Bieži sastopamas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem), kas ziņotas par bērniem, pusaudžiem (4 līdz 18 gadu vecumā) un pieaugušajiem, ir šādas:

Smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija)
Ātra sirdsdarbība
Ādas apsārtums, zems asinsspiediens
Elpas trūkums
Vēdera piepūšanās
Izsitumi, sarkana pietūkusi āda
Diskomforta sajūta krūtīs, reakcija infūzijas vietā

Blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem līdzinās pieaugušajiem konstatētajam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt KANUMA

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes, pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt. Nekratīt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīto šķīdumu ieteicams izlietot nekavējoties. Ja netiek izlietots nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt līdz 24 stundām 2 °C līdz 8 °C temperatūrā vai līdz 12 stundām temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko KANUMA satur

- Aktīvā viela ir alfa sebelipāze. Katrs ml šķīduma satur 2 mg alfa sebelipāzes. Katrs flakons satur 20 mg alfa sebelipāzes 10 ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāts (skatīt 2. punktu, "KANUMA satur nātriju"), citronskābes monohidrāts, cilvēka seruma albumīns un ūdens injekcijām.

KANUMA ārējais izskats un iepakojums

KANUMA ir pieejams kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts). Tas ir dzidrs vai viegli opalescējošs, bezkrāsains vai viegli iekrāsots šķīdums.

Iepakojuma lielums: 1 flakons satur 10 ml koncentrāta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Lielbritānija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB

Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH

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

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.

Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS

Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.

Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB

Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH

Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em

Portugal

Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB

Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Κύπρος
Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Katrs KANUMA flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. KANUMA jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, ievērojot aseptikas noteikumus. Atšķaidītais šķīdums jāievada pacientiem, izmantojot proteīnus maz saistošu infūzijas sistēmu ar sistēmā integrētu, proteīnus maz saistošu 0,2 μm filtru ar virsmas laukumu virs 4,5 cm², lai nepieļautu filtra oklūziju.

Alfa sebelipāzes infūzijas sagatavošana

KANUMA jāgatavo un jālieto atbilstoši tālāk minētajām darbībām. Jāievēro aseptikas noteikumi.

- Infūzijas nolūkiem atšķaidīšanai nepieciešamo flakonu skaitu jānosaka, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu un paredzēto devu.
- Pirms atšķaidīšanas, lai samazinātu alfa sebelipāzes olbaltumvielu daļiņu veidošanās risku šķīdumā, ieteicams ļaut KANUMA flakoniem sasniegt temperatūru no 15 līdz 25 °C. Flakonus nedrīkst atstāt ārpus ledusskapja ilgāk par 24 stundām pirms atšķaidīšanas infūzijai. Flakonus nedrīkst sasaldēt, uzsildīt un uzkarstēt mikroviļņu krāsnī un tie ir jāsaugā no gaismas.
- Flakonus nedrīkst sakratīt. Pirms atšķaidīšanas koncentrāts flakonos vizuāli jānovērtē; koncentrātam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam vai viegli iekrāsotam (dzeltenam). Tā kā zāles satur olbaltumvielas, flakonā esošajā koncentrātā iespējama nelielu flokulāciju (piem., plānu caurspīdīgu šķiedru) klātbūtne, tomēr to drīkst lietot.
- Nelietojiet koncentrātu, ja tas ir mainījis krāsu, duļķains vai redzamas svešas daļiņas.
- No katra flakona lēnām jāievelk līdz 10 ml koncentrāta un atšķaidiet ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Ieteicamo kopējo infūzijas tilpumu atkarībā no pacienta ķermeņa masas skatīt 1. tabulā. Šķīdums saudzīgi jā sajauc un to nedrīkst sakratīt.

1. tabula. Ieteicamie infūzijas tilpumi*

Ķermeņa masa (kg)	1 mg/kg deva	3 mg/kg deva	5 mg/kg deva**
	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (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

* Infūzijas tilpums jānosaka atkarībā no paredzētās devas un galīgajai alfa sebelipāzes koncentrācijai jābūt 0,1-1,5 mg/ml.

*** Pacienti ar LSL deficītu pirmajos 6 dzīves mēnešos, kuri optimālu klīnisko atbildes reakciju nesasniedz ar devu 3 mg/kg.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.