

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

KANUMA 2 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 2 mg sebelipase alfa*.

Kull kunjett ta' 10 ml fih 20 mg ta' sebelipase alfa.

* magħmul fl-abjad tal-bajd ta' *Gallus* transġeniku permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA (rDNA - *recombinant DNA*).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih 33 mg ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkangi, bla kulur sa ftit ikkulurita.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

KANUMA hu indikat għal terapija ta' sostituzzjoni tal-enzimi (ERT - *enzyme replacement therapy*) fit-tul f'pazjenti ta' kull età b'defiċjenza ta' lysosomal acid lipase (LAL).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'KANUMA għandha tiġi ssorveljata minn professjonist fil-kura tas-saħħa ta' esperjenza mħarreġ fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'defiċjenza ta' LAL, disturbi metabolici oħra, jew mard kroniku tal-fwied. KANUMA għandu jingħata minn professjonist imħarreġ fil-kura tas-saħħa li jista' jimmaniġġja emerġenzi mediċi.

Pożoloġija

Huwa importanti li l-kura tinbeda' kmieni kemm jista' jkun wara dijanjosi ta' deficijenza ta' LAL.

Għal struzzjonijiet dwar miżuri preventivi u l-monitoraġġ ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, ara sezzjoni 4.4. Wara l-okkorrenza ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, għandha tiġi kkunsidrata kura xierqa minn qabel skont l-istandard tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'Deficijenza ta' LAL bi Progressjoni Rapida li s-seħħ fl-Ewwel 6 Xhur tal-Hajja
Id-doża rakkomandata tal-bidu fi trabi (b'età ta' < 6 xhur) li jkollhom deficijenza ta' LAL li qed tavvanza malajr hija jew ta' 1 mg/kg jew ta' 3 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba fil-

ġimgħa, skont l-istat kliniku tal-pazjent. Għandha tiġi kkunsidrata doża tal-bidu oghla ta' 3 mg/kg fuq il-bażi tas-severità tal-marda u l-progressjoni rapida tal-marda.

Għandhom jiġu kkunsidrati żidiet fid-doża abbażi tar-rispons subottimali għall-kriterji kliniċi u bijokimiċi, inklużi, eż., tkabbir batut (speċjalment fiċ-ċirkonferenza tal-parti nofsanija u ta' fuq tad-driegħ, MUAC - mid-upper arm circumference), deterjorazzjoni fil-markaturi bijokimiċi (eż. transaminases tal-fwied, ferritin, il-Proteina C-reattiva, u l-parametri tal-koagulazzjoni), organomegalija persistenti jew li tmur għall-agħar, żieda fil-frekwenza ta' infezzjonijiet interkurrenti, u aggravar persistenti ta' sintomi oħrajn (eż. sintomi gastrointestinali):

- għandha tiġi kkunsidrata żieda fid-doża għal 3 mg/kg f'każ ta' rispons kliniku subottimali;
- għandha tiġi kkunsidrata żieda oħra fid-doża għal 5 mg/kg f'każ ta' rispons kliniku subottimali persistenti.

Aktar aġġustamenti fid-doża, bħal tnaqqis fid-doża jew estensjoni tal-intervall tad-doża, jistgħu jsiru fuq bażi individwali skont il-kisba u ż-żamma tal-għanijiet tat-terapija. Studji kliniċi evalwaw doži li jvarjaw minn 0.35 sa 5 mg/kg darba fil-ġimgħa, b'pazjent wiehed li rċieva doża oghla ta' 7.5 mg/kg darba fil-ġimgħa. Doži oghla minn 7.5 mg/kg ma ġewx studjati.

Pazjenti Pedjatriċi u Adulti b'Defiċjenza ta' LAL

Id-doża rakkomandata fi tfal u adulti li ma jkollhomx defiċjenza ta' LAL li tavanza b'mod rapidu qabel l-età ta' 6 xhur hija ta' 1 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini darba kull ġimagħtejn. Għandha tiġi kkunsidrata żieda fid-doża għal 3 mg/kg darba kull ġimagħtejn skont ir-rispons subottimali għall-kriterji bijokimiċi kliniċi, inkluż eż. tkabbir batut persistenti, jew deterjorazzjoni fil-markaturi bijokimiċi (eż. parametri ta' ħsara fil-fwied (ALT, AST), parametri tal-metaboliżmu tal-lipidi (TC, LDL-c, HDL-c, TG), organomegalija persistenti jew li tmur għall-agħar, u aggravar persistenti ta' sintomi oħrajn (eż. sintomi gastrointestinali).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Mhux rakkomandat aġġustament fid-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi bbażat fuq tagħrif attwali tal-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' sebelipase alfa (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat aġġustament fid-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ibbażat fuq tagħrif attwali tal-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' sebelipase alfa (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana (età ta' ≥ 65 sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sebelipase alfa f'pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena ma ġewx evalwati u ma jistgħux jiġu rakkomandati korsijiet ta' doži alternattivi għal dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'piż żejjed

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sebelipase alfa f'pazjenti b'piż żejjed ma ġewx evalwati b'mod komplut u għalhekk bħalissa ma jistgħux jiġu rakkomandati korsijiet ta' doži alternattivi għal dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Għoti ta' sebelipase alfa lil trabi b'insuffiċjenza kkonfermata ta' diversi organi għandha tkun skont id-diskrezzjoni tat-tabib li qed jikkura.

Metodu ta' kif għandu jingħata

KANUMA huwa għall-użu fil-vini (IV) biss.

Il-volum totali tal-infużjoni għandu jingħata fuq madwar sagħtejn. Infużjoni ta' siegħa tista' tiġi kkunsidrata għal daww il-pazjenti li jkun qad jirċievu d-doża ta' 1 mg/kg wara li tiġi stabbilita t-tollerabilità tal-pazjent. (Għall-volumi tal-infużjoni rakkomandati, ara sezzjoni 6.6.) Il-perjodu tal-infużjoni jista' jiġi estiż f'każ ta' żieda fid-doża.

KANUMA għandu jingħata minn ġo filtru ta' 0.2 µm (ara sezzjoni 6.6).

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva ta' theddida għall-ħajja (reazzjoni anafilattika) għas-sustanza attiva meta tentattivi biex jingħata mill-ġdid ma jirnexxux, jew għall-bajd jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu anafilassi

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sebelipase alfa; ara sezzjoni 4.8. Għalhekk, appoġġ mediku xieraq għandu jkun disponibbli fil-pront meta jingħata sebelipase alfa. Jekk isehħu reazzjonijiet severi, l-infużjoni ta' sebelipase alfa għandha titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda kura medika xierqa. Wara reazzjoni severa għandhom jiġu kkunsidrati r-riskji u l-benefiċċji ta' għoti mill-ġdid ta' sebelipase alfa.

Wara l-ewwel infużjoni ta' sebelipase alfa, inkluż l-ewwel infużjoni wara żieda fid-doża, il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal siegħa sabiex wieħed jissorvelja għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' anafilassi jew reazzjoni ta' sensittività eċċessiva severa.

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jista' jinkludi interruzzjoni temporanja tal-infużjoni, tnaqqis tar-rata tal-infużjoni, u/jew kura b'antistamini, sustanzi kontra d-deni, u/jew kortikosteroidi. Għal pazjenti li kellhom reazzjonijiet allergiċi waqt l-infużjoni, għandu jkun hemm kawtela waqt l-għoti mill-ġdid. Jekk tiġi nterrotta, l-infużjoni tista' titkompla b'rata aktar bil-mod b'żidiet skont kif jiġu ttollerati. Kura minn qabel b'sustanzi kontra d-deni u/jew antistamini tista' tipprevjeni reazzjonijiet sussegwenti f'dawk il-każijiet fejn kienet meħtieġa kura sintomatika.

F'każijiet ta' reazzjonijiet għall-infużjoni severi u f'każijiet ta' nuqqas jew telf ta' effett, il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għall-preżenza ta' antikorpi.

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun fih traċċi ta' proteini tal-bajd. Pazjenti magħrufa li għandhom allergiji għall-bajd kienu esklużi minn studji kliniċi (ara sezzjoni 4.3).

Immunogeniċità

Bhal proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal immunogeniċità. Fil-programm kliniku ta' sebelipase alfa, il-pazjenti sarulhom testijiet ta' rutina għal antikorpi kontra sebelipase alfa u kontra l-mediċina (ADA - anti-drug antibodies) sabiex jiġi ddeterminat il-potenzjal tal-immunogeniċità ta' sebelipase alfa. Il-pazjenti li rriżultaw pożittivi għall-ADAs ġew ittestjati wkoll għal attività inibitorja tal-antikorpi. Il-preżenza ta' attività inibitorja nstabiet f'xi punti taż-żmien wara l-linja bażi fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). B'mod ġenerali, ma tista' tinsilek l-ebda konklużjoni dwar ir-relazzjoni bejn l-iżvilupp ta' ADAs/NAbs u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva jew rispons kliniku subottimali assoċjati.

Fi studji kliniċi, 3 pazjenti omozigotiċi għal thassir li jaffettwa ż-żewġ alleli tal-ġeni Lipase A, lysosomal acid [LIPA] u Cholesterol 25-Hydroxylase, żviluppaw attività inibitorja tal-antikorpi assoċjata ma' rispons kliniku subottimali. Dawn il-pazjenti saritilhom terapija immunomodulatorja waħedha jew flimkien ma' trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetiki (HSCT, haematopoietic stem

cell transplant) jew trapjant tal-mudullun (BMT, bone marrow transplant), li rriżultat f'titjib fir-rispons kliniku għal sebelipase alfa.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 33 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 1.7% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult. Jingħata f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride (ara sezzjoni 6.6). Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Peress li huwa proteina rikombinanti umana, sebelipase alfa x'aktarx li mhux kandidat għall-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra medjati miċ-ċitokroma P450 jew għall-interazzjonijiet oħrajn bejn mediċina u oħra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' sebelipase alfa f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti rigward effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawżjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' sebelipase alfa waqt it-tqala.

Treddigh

M'hemmx dejta minn studji fuq nisa li qed ireddegħu. Mhux magħruf jekk sebelipase alfa jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Għandha tittieħed deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'sebelipase alfa wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx dejta klinika dwar l-effetti ta' sebelipase alfa fuq il-fertilità. Studji fuq l-annimali ma jurux evidenza ta' fertilità indebolita (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

KANUMA jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrappurtati avvenimenti avversi ta' sturdament bl-użu ta' sebelipase alfa, li jistgħu jaffettwaw il-hila li ssuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta deskritta hawn taht tirrifletti l-esponiment għal sebelipase alfa f'125 pazjent f'dozi li jvarjaw minn 0.35 mg/kg darba kull ġimagħtejn sa 7.5 mg/kg darba fil-ġimgħa fi studji kliniċi (ara [sezzjoni 5.1](#)), b'medda ta' tul tat-trattament minn ġurnata waħda sa 60.5 xhur (5 snin).

Mill-106 tifel u tifla u adulti rreġistrati fi studji kliniċi, 102 (96.2%) irċiew sebelipase alfa b'kors ta' dożaġġ ta' 1 mg/kg darba kull ġimagħtejn, b'tul medjan tal-esponiment ta' 33 xahar (6, 59 xahar). It-tul medjan tal-esponiment għad-19-il tarbija rreġistrati fl-istudji kliniċi kien ta' 35.5 xhur (ġurnata waħda sa 60 xahar).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji esperjenzati minn 4% tal-pazjenti fl-istudji kliniċi kienu sinjali u sintomi konsistenti ma' anafilassi. Sinjali u sintomi jinkludu skonfort fis-sider, iperimija tal-konguntiva, qtugħ ta' nifs, iperimija, edima fil-kappell tal-ġhajn, rinorea, distress respiratorju sever, takikardija, takiapnea, irritabilità, fwawar, ħakk, urtikarja, stridor, ipossija, sfurija u dijarea.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Id-dejta f'Tabella 1 tiddekrivi reazzjonijiet avversi rappurtati fi trabi li rċievew sebelipase alfa fi studji kliniċi. Id-dejta f'Tabella 2 tiddekrivi reazzjonijiet avversi rappurtati fi tfal u adulti li rċievew sebelipase alfa fi studji kliniċi.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC) u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rappurtati fi trabi li rċievew sebelipase alfa (N = 19-il pazjent)

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Terminu Ppreferut tal-MedDRA	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva ^a Reazzjoni anafilattika ^b	Komuni ħafna
Disturbi fl-ġhajnejn	Edima fil-kappell tal-ġhajn	Komuni ħafna
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Komuni ħafna
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Distress respiratorju	Komuni ħafna
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar Dijarea	Komuni ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Raxx makulopapulari	Komuni ħafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni Ipertermija	Komuni ħafna
Investigazzjonijiet	Antikorp speċifiku għall-medicina preżenti Żieda fit-temperatura tal-ġisem Tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu Żieda fil-pressjoni tad-demem Żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb Żieda fir-rata respiratorja	Komuni ħafna

^a Tista' tinkludi: irritabilità, aġitazzjoni, rimettar, urtikarja, ekżema, ħakk, sfurija, u sensittività eċċessiva għall-medicina

^b Sehhet fi 3 pazjenti trabi ttrattati fi studji kliniċi. Ibbazata fuq it-Terminu Ppreferut "reazzjoni anafilattika" u l-applikazzjoni tal-kriterji ta' Sampson biex jiġu identifikati sinjali/sintomi konsistenti ma' anafilassi.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi rappurtati fi tfal u adulti li rċievew sebelipase alfa (N = 106 pazjenti)

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Terminu ppreferut tal-MedDRA	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva ^b	Komuni ħafna
	Reazzjoni anafilattika ^a	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament	Komuni ħafna
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Komuni
Disturbi vaskulari	Iperimija Pressjoni baxxa	Komuni

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Ugħiġ addominali Dijarea	Komuni ħafna
	Nefħa addominali	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Raxx papulari	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja Deni	Komuni ħafna
	Skonfort fis-sider Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni ^c	Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fit-temperatura tal-ġisem	Komuni

^a Sehħet f'2 pazjenti trattati fl-istudji kliniċi. Ibbażata fuq it-Terminu Ppreferut "reazzjoni anafilattika" u l-applikazzjoni tal-kriterji ta' Sampson biex jiġu identifikati sinjali/sintomi konsistenti ma' anafilassi.

^b Tista' tinkludi: tertir, ekżema, edima fil-laringi, dardir, ħakk, urtikarja.

^c Tinkludi: estravażjoni fis-sit tal-infużjoni, ugħiġ fis-sit tal-infużjoni u urtikarja fis-sit tal-infużjoni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva

Hamsa minn 125 (4%) pazjenti kkurati b'sebelipase alfa, inkluż 3 minn 19-il (16%) tarbija u 2 minn 106 (2%) tfal u adulti, fi studji kliniċi kellhom sinjali u sintomi serji konsistenti ma' anafilassi għal sebelipase alfa. Anafilassi sehħet waqt l-infużjoni sa sena wara l-bidu tal-kura.

Fi studji kliniċi, 59 minn 125 (47%) pazjenti kkurati b'sebelipase alfa, inkluż 13 minn 19-il (68%) tarbija u 46 minn 106 (43%) tfal u adulti, kellhom mill-inqas reazzjoni waħda ta' sensittività eċċessiva (magħżula bl-użu ta' sett invalidat u ddeterminat minn qabel ta' termini miġbura flimkien biex jiġu identifikati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva potenzjali). Sinjali u sintomi konsistenti ma', jew li jistgħu jkunu relatati ma' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li sehħew f'żewġ pazjenti jew aktar kienu jinkludu imma ma kinux limitati għal ugħiġ addominali, aġitazzjoni, bronkospazmu, dehxa ta' bard, dijarea, edima fil-kappell tal-ġajnejn ekżema, edima fil-wiċċ, pressjoni għolja, irritabilità, edima fil-laringi, nefħa fix-xufftejn, dardir, edima, sfurija, ħakk, deni/żieda fit-temperatura tal-ġisem, raxx, takikardija, urtikarja, u rimettar. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet sehħew matul jew fi żmien 4 sigħat wara li tlestiet l-infużjoni.

Iperlipidimja temporanja

B'mod konsistenti mal-mekkanizmu ta' azzjoni magħruf tiegħu, wara l-bidu tal-kura kienu osservati żidiet mingħajr sintomi fil-kolesteroli u t-trigliceridi fiċ-ċirkolazzjoni. Dawn iż-żidiet ġeneralment sehħew fl-ewwel ġimagħtejn sa 4 ġimgħat u tjiebu fi żmien 8 ġimgħat oħra ta' kura. Ara sezzjoni 5.1.

Immunogeniċità

Hemm il-potenzjal ta' immunogeniċità (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti żviluppaw antikorpi kontra l-medicina (ADA - *anti-drug antibodies*) għal sebelipase alfa. Meta mqabbla mat-tfal u l-adulti, ġiet osservata żieda fl-okkorrenza ta' pożittività għall-ADAs fil-popolazzjoni tat-trabi (10/19-il pazjent).

Minn fost 125 pazjent b'Defiċjenza ta' LAL irregistrati fl-istudji kliniċi, 19/125 (15.0%) pazjent irriżultaw pożittivi għal antikorpi kontra l-medicina (ADA) f'xi punt taż-żmien wara l-bidu tat-trattament b'sebelipase alfa (9 pazjenti tfal u adulti u 10 trabi). Għal pazjenti tfal u adulti b'Defiċjenza ta' LAL, il-pożittività għall-ADAs kienet temporanja, b'titres ta' ADA ġeneralment baxxi rappurtati. Il-persistenza tal-pożittività għall-ADAs kienet osservata għall-10 trabi kollha u l-persistenza ta' ADAs b'titres għoljin kienet osservata għal 3 mill-10 trabi. Fost dawk id-19-il pazjent, 11 (58%) urew ukoll il-preżenza ta' attività inibitorja tal-antikorpi (NAb) f'xi punt taż-żmien wara l-linja bażi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi, ġew esplorati dożi ta' sebelipase alfa sa 7.5 mg/kg darba fil-ġimgħa u ma kinux identifikati sinjali jew sintomi speċifiċi wara li ngħataw l-oġġla doži. Għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu, Enzimi;
Kodiċi ATC: A16AB14

Defiċjenza ta' lysosomal acid lipase (LAL)

Defiċjenza ta' LAL hija marda rari assoċjata ma' morbidità u mortalità sinifikanti, li taffettwa individwi minn meta jkunu trabi sa matul l-istat adult. Defiċjenza ta' LAL fit-trabi hija emergenza medika bi progressjoni rapida tal-marda fuq perjodu ta' ġimgħat li tipikament hija fatali fi żmien l-ewwel 6 xhur tal-ħajja. Defiċjenza ta' LAL hija disturb awtosomali riċessiv fil-ħażna tal-lisosomi kkaratterizzat minn difett ġenetiku li jwassal għal tnaqqis jew telf sostanzjali fl-attività tal-enzima lysosomal acid lipase (LAL).

Attività mnaqqsa tal-enzima LAL twassal għall-akkumulazzjoni ta' lisosomi ta' cholesteryl esters u trigliċeridi f'varjetà ta' popolazzjonijiet ta' ċelluli, organi u sistemi ta' organi, fosthom epatoċiti u makrofaġi. Fil-fwied, din l-akkumulazzjoni twassal għal epatomegalija, żieda fil-kontenut ta' xaħam fil-fwied, żieda ta' transaminase li turi ħsara kronika fil-fwied, u progressjoni għal fibrozi, ċirrozi, u kumplikazzjonijiet ta' marda tal-fwied tal-aħħar stadju. Fil-milsa, defiċjenza ta' LAL twassal għal splenomegalija, anemija, u tromboċitopenija. Akkumulazzjoni ta' lipidi fil-ħajt intestinali twassal għal assorbiment ħażin u insuffiċjenza tat-tkabbir. Dislipidemija hija komuni, b'kolesterol tal-lipoproteina ta' densità baxx (LDL-C) u trigliċeridi elevati u kolesterol tal-lipoproteina ta' densità għolja (HDL-C) baxxi, assoċjati ma' żieda fil-kontenut ta' xaħam fil-fwied u elevazzjonijiet ta' transaminase. Minbarra marda tal-fwied, pazjenti b' defiċjenza ta' LAL ikollhom riskju akbar ta' mard kardjovaskulari u aterosklerozi aktar mgħaġġla.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sebelipase alfa huwa lysosomal acid lipase rikombinanti tal-bniedem (rhLAL - *recombinant human lysosomal acid lipase*).

Sebelipase alfa jehel ma' riċetturi fis-superfiċje taċ-ċellula permezz ta' glycans espressi fuq il-proteina u sussegwentement jiġi assimilat fil-lisosomi. Sebelipase alfa jikkatalizza l-idrolisi lisosomal ta' cholesteryl esters u trigliċeridi f'kolesterol hieles, glycerol u aċidi grassi hielsa. Sostituzzjoni tal-attività tal-enzima LAL twassal għal tnaqqis fil-kontenut ta' xaħam fil-fwied u fit-transaminases, u tippermetti l-metaboliżmu ta' cholesteryl esters u trigliċeridi fil-lisosomi, u b'hekk twassal għal tnaqqis f'LDL-C u f'mhux HDL-C, fit-trigliċeridi, u żidiet f'HDL-C. Titjib fit-tkabbir iseħħ bħala riżultat ta' tnaqqis tas-sustrat fl-imsaren.

Studji kliniċi

Trabi li għandhom defiċjenza ta' LAL

Studju LAL-CL03

LAL-CL03 kien studju multicentriku, open-label, bi grupp wieħed dwar sebelipase alfa f'9 pazjenti taħt l-età ta' 24 xahar b'dijanjosji kkonfermata b'defiċjenza ta' LAL u b'insuffiċjenza tat-tkabbir b'bidu qabel l-età ta' 6 xhur. Il-pazjenti kellhom ukoll marda tal-fwied li qed tavvanza malajr u epatosplenomegalija severa. L-età medjana tal-pazjenti fil-bidu tad-dożaġġ kienet ta' 3 xhur (medda = 1 sa 6 xhur). It-tul medjan tal-esponiment għal sebelipase alfa kien ta' 55.6 xhur għal kull pazjent (medda = gurnata waħda sa 60 xahar). Il-pazjenti rċiew sebelipase alfa b'doża ta' 0.35 mg/kg darba fil-ġimgħa (qw) għall-ewwel ġimgħatejn u wara 1 mg/kg darba fil-ġimgħa. Ibbażat fuq ir-rispons kliniku, żieda fid-doża għal 3 mg/kg darba fil-ġimgħa seħhet mill-ewwel xahar u sa 20 xahar wara li nbdiet il-kura b'1 mg/kg qw għal 6 pazjenti. Tnejn minn dawn is-6 pazjenti sussegwentement kellhom żieda fid-doża għal 5 mg/kg darba fil-ġimgħa, kif permess mill-protokoll tal-istudju.

L-effikaċja kienet evalwata billi tqabblat l-esperjenza ta' sopravivenza ta' pazjenti kkurati b'sebelipase alfa li baqgħu ħajjin wara l-età ta' 12-il xahar fi Studju LAL-CL03 ma' koorti storiku ta' trabi mhux ikkurati li kellhom defiċjenza ta' LAL b'karatteristiċi kliniċi simili. f'LAL-CL03, 6 minn 9 trabi kkurati b'sebelipase alfa baqgħu ħajjin wara 12-il xahar (sopravivenza ta' 12-il xahar ta' 67%, CI ta' 95%: 30% sa 93%). B'kontinwazzjoni tal-kura wara l-età ta' 48 xahar, pazjent wieħed ieħor miet fl-età ta' 15-il xahar. Fil-koorti storiku, hadd (0) minn 21 pazjent ma baqa' ħaj aktar minn 8 xhur (sopravivenza ta' 12-il xahar ta' 0%, CI ta' 95%: 0% sa 16%).

Sebelipase alfa wassal għal titjib fil-livelli ta' alanine aminotransferase (ALT) / aspartate aminotransferase (AST) (li jindika tnaqqis fil-korriment fil-fwied) u għal żieda fil-piż; ġie nnotat titjib fl-ewwel diversi ġimgħat ta' kura u nżamm sa tmien l-istudju. Mil-linja bażi sa Ġimgħa 240 (Xahar 60), it-tnaqqis medju għal ALT u AST kien ta' -43.5 U/l u -45.25 U/l, rispettivament. Mil-linja bażi sa Ġimgħa 240, il-percentile medju tal-piż tal-ġisem għall-età tjeb minn 12.74% għal 43.17% u l-livelli medji ta' albumina fis-serum żdiedu minn 26.9 g/L għal 31.98 g/L. Żieda fid-doża għal 3 mg/kg darba fil-ġimgħa kienet assoċjata ma' titjib addizzjonali fiż-żieda fil-piż, limfadenopatiya u albumina fis-serum.

Studju LAL-CL08

L-Istudju LAL-CL08 kien studju multicentriku u open-label dwar sebelipase alfa f'10 trabi ≤ 8 xhur età b'dijanjosji kkonfermata ta' defiċjenza ta' LAL li qed tavvanza malajr u li tehtieg intervent urġenti, li tinkludi iżda mhix limitata għal nefha addominali notevoli u epatomegalija, in-nuqqas li wieħed jiżdied fil-piż b'mod normali, disturb tal-koagulazzjoni, anemija severa, u/jew ahwa b'defiċjenza ta' LAL li qed tavvanza malajr.

L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju fid-data tal-ewwel infużjoni tagħhom ta' sebelipase alfa kienet 3 xhur (medda: 0.5 sa 4 xhur). Tmien (80%) pazjenti temmew l-istudju. It-tul medjan tal-esponiment kien ta' 34 xahar (medda: 1 sa 37 xahar). Żewġ (20%) pazjenti kienu kkunsidrati bħala li waqfu kmieni minħabba li mietu. L-10 pazjenti kollha rċiew doża tal-bidu ta' 1 mg/kg qw. Id-9 pazjenti li baqgħu ħajjin wara Ġimgħa 4 kollha rċiew żieda fid-doża sa 3 mg/kg qw, u 7 minn dawn il-pazjenti rċiew żieda sussegwenti fid-doża għal 5 mg/kg qw, kif permess mill-protokoll tal-istudju. Pazjent wieħed irċieva żieda oħra fid-doża għal 7.5 mg/kg qw. Żewġ pazjenti kellhom tnaqqis sussegwenti fid-doża, li seħh wara proċeduri ta' trapjant li rnexxa; pazjent wieħed irċieva BMT u l-pazjent l-ieħor irċieva HSCT. Il-percentwali (intervalli ta' kunfidenza [CI] ta' 95%) ta' pazjenti li baqgħu ħajjin sa 12, 18, 24, u 36 xahar ta' età kienu 90% (55.5%, 99.7%), 80% (44.4%, 97.5%), 80% (44.4%, 97.5%), u 75% (34.9%, 96.8%), rispettivament. Żewġ pazjenti kellhom < 36 xahar fil-mument li ntemm l-istudju u ġew esklużi mill-analiżi tas-sopravivenza sa 36 xahar. Ġew osservati tnaqqis fl-AST, fil-gamma glutamyltransferase (GGT), u fil-bilirubina totali u zidiet fl-albumina fis-serum fil-popolazzjoni ġenerali tal-istudju, b'bidliet medjani mil-linja bażi sal-ahħar valutazzjoni ta' -34.5 U/L, -66.67 U/L, -63.64 µmol/L, u 33.33 g/L, rispettivament.

It-tul u l-piż żdiedu b'mod gradwali. Il-bidliet medjani mil-linja bażi fil-punteġġi Z għall-piż għat-tul (WFH, weight for height) kienu tnaqqis sa Ġimgħa 4. Minn Ġimgħa 24, kien hemm titjib konsistenti. F'Ġimgħa 144, il-bidla medjana (medda) fil-punteġġi Z għad-WFH kienet ta' 3.07 (-1.0, 5.3) mil-linja bażi.

Tfal u adulti b'defiċjenza ta' LAL

Studju LAL-CL02

Studju LAL-CL02 kien studju multiċentriku, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo f'66 tfal u adulti b'defiċjenza ta' LAL. Il-pazjenti kienu mqassma b'mod każwali biex jirċievu sebelipase alfa b'doża ta' 1 mg/kg (n=36) jew plaċebo (n=30) darba kull ġimgħa (qow) għal 20 ġimgħa fil-perjodu double-blind. L-età medja meta l-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali kienet ta' 16.5 snin, medda ta' 4-58 sena (36% kellihom < 12-il sena u 71% kellihom età ta' < 18-il sena). Biex jidhlu fl-istudju, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom livelli ta' ALT ta' $\geq 1.5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*). Il-maġġoranza tal-pazjenti (58%) kellihom LDL kolesterol ta' > 190 mg/dl meta daħlu fl-istudju, u 24% tal-pazjenti b'LDL kolesterol ta' > 190 mg/dl kienu qed jiehdu prodotti mediċinali li jbaxxu l-lipidi. Minn 32 pazjent li kellihom bijopsija tal-fwied meta daħlu fl-istudju, 100% kellihom fibrozi u 31% kellihom ċirrozi. Il-firxa ta' età tal-pazjenti b'evidenza minn bijopsija ta' ċirrozi kienet ta' 4-21 sena.

Kienu evalwati l-punti finali li ġejjin: normalizzazzjoni ta' ALT, tnaqqis f'LDL kolesterol, tnaqqis fil-kolesterol mhux HDL, normalizzazzjoni ta' AST, tnaqqis fit-trigliceridi, żieda f'HDL kolesterol, tnaqqis fil-kontenut ta' xaħam fil-fwied stmat permezz ta' multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging (MEGE-MRI), u titjib fl-isteatosi epatika mkejla permezz ta' morfometrija.

Titjib statistikament sinifikanti f'punti finali multipli kien osservat fil-grupp ikkurat b'sebelipase alfa meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo meta tlesta l-perjodu double-blind tal-istudju ta' 20 ġimgħa, kif jidher f'Tabella 3. It-tnaqqis assolut fil-livell medju ta' ALT kien ta' -57.9 U/l (-53%) fil-grupp ikkurat b'sebelipase alfa u ta' -6.7 U/l (-6%) fil-grupp tal-plaċebo.

Tabella 3: Punti finali primarji u sekondarji tal-effikaċja f'LAL-CL02

Punt finali	Sebelipase alfa (n=36)	Plaċebo (n=30)	Valur p ^d
Punt finali Primarju			
Normalizzazzjoni ta' ALT ^a	31%	7%	0.0271
Punti finali Sekondarji			
LDL kolesterol, bidla % medja mil-linja bażi	-28%	-6%	< 0.0001
Kolesterol mhux HDL, bidla % medja mil-linja bażi	-28%	-7%	< 0.0001
Normalizzazzjoni ta' AST ^b	42%	3%	0.0003
Trigliceridi, bidla % medja mil-linja bażi	-25%	-11%	0.0375
HDL kolesterol, bidla % medja mil-linja bażi	20%	-0.3%	< 0.0001
Kontenut ta' xaħam fil-fwied ^c , bidla % medja mil-linja bażi	-32%	-4%	< 0.0001

^a Proporzjon ta' pazjenti li kisbu normalizzazzjoni definita bħala 34 jew 43 U/l, skont l-età u s-sess.

^b Proporzjon ta' pazjenti li kisbu normalizzazzjoni definita bħala 34-59 U/l, skont l-età u s-sess. Evalwat f'pazjenti b'valuri mhux normali fil-linja bażi (n=36 għal sebelipase alfa; n=29 għall-plaċebo).

^c Evalwat f'pazjenti b'valutazzjonijiet ta' MEGE-MRI mwettqa (n=32 għal sebelipase alfa; n=25 għall-plaċebo).

^d Valuri p huma mit-test eżatt ta' Fisher (*Fisher's exact test*) għall-punti finali tan-normalizzazzjoni u mit-test Wilcoxon rank-sum għall-punti finali l-oħra kollha.

Bijopsiji tal-fwied f'pari fil-linja bażi u f'gimgha 20 kienu disponibbli f'sottogrupp ta' pazjenti (n=26). Mill-pazjenti b'bijopsiji tal-fwied f'pari, 63% (10/16) tal-pazjenti kkurati b'sebelipase alfa kellhom titjib fl-isteatosi tal-fwied (mill-inqas tnaqqis ta' $\geq 5\%$) kif imkejjel permezz ta' morfometrija meta mqabbel ma' 40% (4/10) tal-pazjenti fuq placebo. Din id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti.

Perjodu open-label

Il-pazjenti li pparteċipaw fi Studju LAL-CL02 kienu eliġibbli li jkomplu t-trattament f'perjodi tal-istudju open-label. 66 pazjent daħlu fl-ewwel perjodu open-label (sa 130 gimgha) b'doża ta' sebelipase alfa ta' 1 mg/kg darba kull gimagħtejn. Fil-pazjenti li kienu rċiew sebelipase alfa matul il-perjodu double-blind, inżamm it-tnaqqis fil-livelli ta' ALT ta' matul l-ewwel 20 gimgha ta' kura u kien osservat aktar titjib fil-parametri tal-lipidi inkluż fil-livelli ta' LDL kolesterol u HDL kolesterol. Tnax (12) minn 66 pazjent fil-perjodu open label kellhom żieda fid-doża għal 3 mg/kg darba kull gimagħtejn skont ir-rispons kliniku.

Matul il-perjodu double-blind pazjenti fuq il-placebo kellhom b'mod persistenti livelli ta' transaminase fis-serum elevati u livelli ta' lipidi fis-serum mhux normali. B'mod konsistenti ma' dak li kien osservat f'pazjenti kkurati b'sebelipase alfa matul il-perjodu double-blind, il-bidu ta' kura b'sebelipase alfa matul il-perjodu open-label wassal għal titjib rapidu fil-livelli ta' ALT u fil-parametri tal-lipidi inkluż fil-livelli ta' LDL kolesterol u HDL kolesterol.

It-titjib fil-livelli tal-ALT u fil-parametri tal-lipidi (il-livelli ta' kolesterol LDL u kolesterol HDL) inżamm matul il-perjodu tat-trattament estiż għal sa 256 gimgha (5 snin), b'tul medjan ġenerali tat-trattament ta' 42.5 xhur.

Studju LAL-CL01/LAL-CL04

Fi studju open-label separat (LAL-CL01/LAL-CL04) f'pazjenti adulti b'defiċjenza ta' LAL, titjib fil-livelli ta' transaminase u tal-lipidi fis-serum kien sostnut tul il-perjodu ta' kura ta' 260 gimgha. Tmienja minn disa' pazjenti qalbu mill-Istudju LAL-CL01 wara 4 gimghat ta' trattament (0.35 mg/kg qw, 1 mg/kg qw, jew 3 mg/kg qw) għal Studju LAL-CL04 (1 mg/kg qow jew 3 mg/kg qow), b'5 pazjenti jirċievu doża ta' 1 mg/kg qow u 3 pazjenti jirċievu doża ta' 3 mg/kg qow. Ġew osservati żidiet fit-transaminases u kolesterol LDL fis-serum u tnaqqis fil-kolesterol HDL matul il-perjodu li fih il-pazjenti ma kinux qed jingħataw it-trattament b'sebelipase alfa.

Studju LAL-CL06

LAL-CL06 kien studju multiċentriku u open-label f'31 tifel u tifla u adult b'defiċjenza ta' LAL u kien maħsub biex jinkludi pazjenti li setghu ma kinux eliġibbli għal studji kliniċi preċedenti minhabba l-età, il-progressjoni tal-marda, trattament preċedenti bi trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici jew tal-fwied, manifestazzjonijiet ta' mard inqas komuni, jew karatteristiċi ta' mard li kienu jipprekludu l-partecipazzjoni fi studju kkontrollat bi placebo. Mill-inqas 4 pazjenti fl-istudju kellu jkollhom bejn sentejn u 4 snin. L-istudju kien jikkonsisti f'perjodu ta' skrinjar sa 45 jum, perjodu ta' trattament sa 96 gimgha u perjodu tat-trattament estiż sa 48 gimgha (għal total ta' sa 144 gimgha ta' trattament). It-tul medjan tal-esponiment għal sebelipase alfa kien ta' 33 xahar (medda: 14 sa 33.5 xhur).

Tmienja u għoxrin mill-31 pazjent li temmew il-perjodu tat-trattament ta' 96 gimgha (pazjent wiehed waqqaf it-trattament f'gimgha 61 minhabba rtirar tal-kunsens, pazjenta waħda f'gimgha 64 minhabba tqala u pazjent wiehed f'gimgha 76 minhabba tranżizzjoni għal terapija kummerċjali). Hamsa u għoxrin mit-28 pazjent li temmew il-perjodu tat-trattament ta' 96 gimgha komplew jirċievu t-trattament b'sebelipase alfa matul il-perjodu ta' trattament estiż. Il-31 pazjent kollha rċiew sebelipase alfa b'doża tal-bidu ta' 1 mg/kg qow. Tlettax mill-31 pazjent irċiew żidiet fid-doża kif permess mill-protokoll tal-istudju. Hdax minn dawn it-13-il pazjent kellhom żieda inizjali fid-doża minn 1 mg/kg qow għal 3 mg/kg qow, u 4 minn dawn il-pazjenti kellhom żieda oħra fid-doża għal 3 mg/kg qow.

It-transaminases fis-serum (ALT/AST) żdiedu fil-linja bażi f' madwar 75% tal-pazjenti, u madwar nofs il-pazjenti kellhom livelli ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$. It-tnaqqis fl-ALT u AST kien evidenti sa Ġimgħa 4 u nżamm matul it-trattament fit-tul b' sebelipase alfa, b' bidliet medji mil-linja bażi sa Ġimgħa 144 ta' -40.3 U/L (-32.0%) u -42.2 U/L (34.2%), rispettivament.

Ġew osservati żidiet temporanji fil-kolesterol totali, mhux HDL-C, u LDL-C fit-tul wara l-bidu tat-trattament (Ġimgħa 4), u mbagħad il-livelli naqsu għal taħt il-linja bażi sal-valutazzjoni li jmiss f' Ġimgħa 8. Din l-osservazzjoni hija konsistenti mal-mobilizzazzjoni tas-substrati akkumulati tal-lipidi mit-tessuti affettwati u giet osservata fi studji kliniċi preċedenti dwar sebelipase alfa. It-terapija kontinwa fit-tul b' sebelipase alfa pproduċiet titjib fil-profil tal-lipidi fis-serum, b' bidliet medji mil-linja bażi sa Ġimgħa 144 f' LDL-C, trigliceridi, u mhux HDL-C ta' -54.2 mg/dL, -47.5 mg/dL, u -63.7 mg/dL, rispettivament, u bidliet perċentwali medji ta' -31.2%, -19.1%, u -30.3%, rispettivament. Giet osservata żieda fil-livelli ta' HDL-C, b' żieda medja mil-linja bażi sa Ġimgħa 144 ta' 10.2 mg/dL u żieda perċentwali medja ta' 39.7%.

Dejta tal-bijopsija tal-fwied fil-popolazzjoni tat-tfal u l-adulti

Il-bijopsija tal-fwied hija standard aċċettat għall-valutazzjoni istoloġika tal-attività tal-mard tal-fwied u tal-fibrożi, minkejja limitazzjonijiet bħal varjabbiltà fil-kampjunar, kumplikazzjonijiet potenzjali ta' teknika invażiva, u punteġġ suġġettiv.

Bijopsiji tal-fwied minn 59 pazjent irreġistrati fi Studji LAL-CL02 u LAL-CL06 ġew ivvalutati minn patoloġist indipendenti f' faċilità ċentrali, li kien blinded għall-punt taż-żmien tal-valutazzjoni u t-trattament assenjat. Il-bijopsiji kollha ġew evalwati b' mod semikwantitattiv għal karatteristiċi istoloġiċi bħall-Punteġġ tal-Fibrożi Ishak, infjammazzjoni tal-vina portali, infjammazzjoni lobulari, steatożi makrovesikulari, u steatożi mikrovezikulari. Il-morfometrija assistita mill-kompjuter intużat biex tikkwantifika l-perċentwali ta' steatożi, ċelluli fibroġeniċi, kollagen u makrofagi.

Il-bijopsiji tal-fwied kien evalwabbli għal Punteġġi tal-Fibrożi Ishak għal 59 pazjent fil-linja bażi u 38 pazjent f' Xahar 12 (jiġifieri wara 12-il xahar ta' esponiment għal sebelipase alfa). Kien hemm 36 pazjent li kellhom punteġġi Ishak kemm fil-linja bażi kif ukoll f' Xahar 12.

Fil-linja bażi, 3 mid-59 pazjent (5%) kellhom punteġġi Ishak ta' 0 (l-ebda fibrożi) u 15 (25%) kellhom punteġġi Ishak ta' 6, li jindikaw ċirrożi stabbilita jew avvanzata. Il-punteġġi Ishak tjebru sa Xahar 12, meta 9 mit-38 pazjent (24%) kellhom punteġġi Ishak ta' 0, u 7 pazjenti (18%) kellhom punteġġi Ishak ta' 6. B'kolloxx, 31 minn 36 pazjent (86.1%) kellhom punteġġi Ishak li kienu tjebru jew ma pprogressawx f' Xahar 12. Kien hemm 10 pazjenti (28%) bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fil-punteġġi Ishak mil-linja bażi sa Xahar 12, inkluż tibdil minn stadju 2 għal stadju 0, minn stadju 3 għal stadju 1 u 0, minn stadju 5 għal stadju 0 (tnaqqis ta' > 3 punti), u minn stadju 6 għal stadju 4 u 3. B' mod ġenerali, dawn l-10 pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fil-punteġġi tal-istadju Ishak kellhom ukoll titjib sostanzjali f' valutazzjonijiet oħra relatati mal-istudju, bħal tnaqqis fl-ALT, LDL-C, HDL-C, u mhux HDL-C matul l-istess perjodu ta' żmien.

Abbażi tal-kriterji tal-eligibbiltà, il-pazjenti fi Studju LAL-CL06 generalment kienu mistennja li jkollhom aktar ċirrożi u mard intrattabbli mill-pazjenti fi Studju LAL-CL02, minhabba mard tal-fwied aktar avvanzat fil-linja bażi. Is-sejbiet tal-bijopsiji tal-fwied fi Studji LAL-CL02 u LAL-CL06 kienu konsistenti ma' xulxin. Fil-linja bażi, fiż-żewġ studji, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom steatożi mikrovezikulari (57 minn 59, 97%), inkluż 45 minn 59 pazjent (76%) b' punteġġ ta' 4 (skala ta' 0-4, b' severa definita bħala 4 u ekwivalenti għal $> 66\%$ ta' involviment/sostituzzjoni tal-epatoċiti), kif mistenni bil-mard sottostanti. F' xahar 12, il-perċentwali ta' pazjenti bi steatożi mikrovezikulari severa kien naqas, bi 17 minn 38 pazjent (45%) ikollhom $> 66\%$ involviment/sostituzzjoni tal-epatoċiti (punteġġ ta' 4).

Popolazzjoni pedjatrika

Tmienja u tmenin minn 125 pazjent (70%) li rċievew sebelipase alfa waqt l-istudji kliniċi kienu fil-firxa ta' età pedjatrika u adolexxenti (minn xahar sa 18-il sena) fl-ewwel doża. Id-dejta disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Reġistru ta' defiċjenza ta' LAL

Professjonisti fil-qasam mediku jew fil-kura tas-saħħa huma mheġġa jipparteċipaw u jirreġistraw il-pazjenti kollha dijanjostikati b' defiċjenza ta' LAL fir-reġistru ta' defiċjenza ta' LAL.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' sebelipase alfa fi tfal u adulti kienet determinata bl-użu ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' 102 pazjenti b' defiċjenza ta' LAL li rċievew infużjonijiet fil-vini ta' sebelipase alfa fl-4 studji kliniċi LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 u LAL-CL06 (Tabella 4).

Il-parametri mbassra tal-farmakokinetika u tal-esponiment ta' sebelipase alfa mill-provi kliniċi huma ppreżentati skont il-grupp tal-età f' [Tabella 4](#).

Tabella 4: Parametri Mbassra Medji (SD) tal-Farmakokinetika u tal-Esponiment wara Ghoti Ripetut ta' 1 mg/kg Sebelipase Alfa f' Pazjenti b' Defiċjenza ta' LAL skont il-Grupp tal-Età

Parametru	Età ta' < 4 snin (N = 5)	Età ta' 4 sa < 12-il sena (N = 32)	Età ta' < 18-il sena (N=34)	≥ 18-il sena (N = 31)
CL (L/siegħa)	17.2 (7.07)	22.8 (11.2)	32.7 (10.8)	37.6 (13.8)
Q (L/siegħa)	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} (siegħa)	1.88 (0.69)	2.71 (1.63)	2.18 (1.28)	2.24 (1.05)
AUC _{ss} (ng × siegħa/mL)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/mL)	247 (80.6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Nota: L-istimi huma derivati minn dejta minn Studji LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04, u LAL-CL06.

AUC_{ss} = erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fis-serum kontra l-hin fi stat fiss; CL = tneħħija; C_{max,ss} = konċentrazzjoni massima fis-serum osservata taħt kundizzjonijiet ta' stat fiss; PK = farmakokinetika; Q = tneħħija periferali; t_{1/2β} = half-life terminali tal-eliminazzjoni; V_c = volum ċentrali ta' distribuzzjoni; V_{ss} = Volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss

Linearità/nuqqas ta' linearità

Ma tista' ssir l-ebda konklużjoni dwar il-linearità tal-farmakokinetika ta' sebelipase alfa minhabba dejta limitata f' esponimenti oghla. Ma giet osservata l-ebda akkumulazzjoni tal-medicina wara dożaġġ ta' 1 mg/kg jew 3 mg/kg darba kull ġimagħtejn, għalkemm l-osservazzjonijiet għall-akkumulazzjoni tal-medicina fi 3 mg/kg darba kull ġimagħtejn huma bbażati fuq numru limitat ta' pazjenti. L-akkumulazzjoni wara dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa mhijiex mistennija abbażi ta' tneħħija tal-medicina relattivament rapida.

Popolazzjonijiet speċjali

Matul l-analiżi kovarjabbli tal-mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni għal sebelipase alfa, l-età, is-sess, u l-maturazzjoni tal-enzimi ma nstabux li għandhom influwenza sinifikanti fuq CL (tneħħija tal-medicina) u V_c (volum ċentrali ta' distribuzzjoni) ta' sebelipase alfa. Il-piż tal-ġisem u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem huma kovarjabbli sinifikanti fuq is-CL. Sebelipase alfa ma giex investigat f' pazjenti b' età ta' 65 sena jew aktar.

Hemm informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetika ta' sebelipase alfa fi gruppi etniċi mhux Kawkasi.

Sebelipase alfa huwa proteina u huwa mistenni li jiġi metabolikament degradat permezz ta' idrolisi tal-peptidi. Konsegwentement, indeboliment fil-funzjoni tal-fwied mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' sebelipase alfa. Hemm nuqqas ta' dejta f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Eliminazzjoni mill-kliwi ta' sebelipase alfa hija meqjusa b'ħala rotta minuri għat-tneħħija. Hemm nuqqas ta' dejta f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Immunogeniċità

Bħall-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal li tiżviluppa immunogeniċità (ara sezzjoni 4.8).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti fil-firien u fix-xadini, effett tossiku fuq il-fertilità, żvilupp tal-embriju u l-fetu u żvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien u fil-fniek, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossiċità kronika f'xadini cynomolgus ġovenili ma wrew l-ebda toossiċità b'dożi sa 3 darbiet id-doża rakkomandata fit-trabi u 10 darbiet id-doża rakkomandata fl-adulti/tfal. Ma kinux osservati sejbiet ta' ħsara fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu fil-firien u fniek b'dożi sa mill-inqas 10 darbiet id-doża rakkomandata fl-adulti/tfal u fi studji dwar il-fertilità u dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien b'dożi sa 10 darbiet id-doża rakkomandata fl-adulti/tfal.

Ma sarux studji sabiex jiġi evalwat il-potenzjal mutageniku u karċinogeniku ta' sebelipase alfa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Serum albumin uman
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi mħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa: Sentejn.

Wara d-dilwizzjoni: Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, jew sa 12-il siegħa f'temperatura taħt 25 °C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żminijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, jew sa 12-il siegħa f'temperatura taħt 25 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret taħt kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett ċar tal-ħġieġ (Tip I) b'tapp tal-lastku butyl silikonizzat, u sigill tal-aluminju b'għatu *flip-off* tal-plastik, li fih 10 ml ta' konċentrat.

Daqs tal-pakkett: Kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Kull kunjett ta' KANUMA huwa maħsub għall-użu ta' darba biss. KANUMA għandu jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride permezz ta' teknika asettika. Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata lill-pazjenti bl-użu ta' sett għall-infużjoni li jehel ftit li xejn mal-proteini mġammar b'filtru ta' 0.2 µm *in-line* li jehel ftit li xejn mal-proteini, b'erja tas-superfiċje ta' aktar minn 4.5 cm² kif disponibbli sabiex jiġi evitat l-okklużjoni tal-filtru.

Preparazzjoni ta' infużjoni ta' sebelipase alfa

KANUMA għandu jiġi ppreparat u użat skont il-passi li ġejjin. Għandha tintuża teknika asettika.

- In-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu dilwiti għall-infużjoni għandu jiġi determinat ibbażat fuq il-piż tal-pazjent u d-doża preskritta.
- Huwa rakkomandat li l-kunjetti ta' KANUMA jithallew jilhqqu temperatura bejn 15 °C u 25 °C qabel id-dilwizzjoni biex jiġi minimizzat il-potenzjal ta' formazzjoni ta' partikkel ta' proteini ta' sebelipase alfa fis-soluzzjoni. Il-kunjetti m'għandhomx jithallew barra mill-friġġ għal aktar minn 24 siegħa qabel ma ssir id-dilwizzjoni għall-infużjoni. Il-kunjetti m'għandhomx jitpoġġew fil-friża, jiġu msahhna jew jitpoġġew fil-majkrowejv u għandhom jiġu protetti mid-dawl.
- Il-kunjetti m'għandhomx jithawwdu. Qabel id-dilwizzjoni, il-konċentrat fil-kunjetti għandu jiġi eżaminat viżwalment; il-konċentrat għandu jkun ċar sa kemxejn ikaṅġi, bla kulur sa ftit ikkulurit (isfar). Minhabba n-natura tal-proteini tal-prodott mediċinali, flokkulazzjoni żgħira (eż. fibri trasluċidi rqaq) tista' tkun preżenti fil-konċentrat ġol-kunjett u hija aċċettabbli għall-użu.
- Tużax jekk il-konċentrat ikun imċajpar, jew jekk ikun fih xi frak.
- Sa 10 ml ta' konċentrat għandhom jingħibdu bil-mod minn kull kunjett u jiġu dilwiti b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Ara Tabella 5 għall-volumi totali tal-infużjoni rakkomandati skont il-firxa tal-piż. Is-soluzzjoni għandha tiġi mħallta bil-mod, u m'għandhiex tithawwad.

Tabella 5: Volumi tal-infużjoni rakkomandati*

Firxa tal-piż (kg)	Doża ta' 1 mg/kg	Doża ta' 3 mg/kg	Doża ta' 5 mg/kg**
	Volum totali tal-infużjoni (ml)	Volum totali tal-infużjoni (mL)	Volum totali tal-infużjoni (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

* Il-volum tal-infuzjoni għandu jkun ibbażat fuq id-doża preskritta u għandu jiġi ppreparat sa konċentrazzjoni finali ta' sebelipase alfa ta' 0.1-1.5 mg/ml.

** Għal pazjenti b'Defiċjenza ta' LAL fl-ewwel 6 xhur ta' ħajja li ma jkсібux rispons kliniku ottimali b'doża ta' 3 mg/kg.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1033/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Awwissu 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' April 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI)
ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Fujifilm Diosynth Biotechnologies USA Inc
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park
North Carolina
NC 27709
L-ISTATI UNITI TAL-AMERIKA

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
IR-RENJU UNIT

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma Kanuma jitqiegħed fis-suq f'kull Stat Membru, il-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH - *Marketing Authorisation Holder*) għandu jiftiehem dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv inkluż mezz ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-materjal edukattiv huwa mmirat biex jinkoraġġixxi professjonisti fil-kura tas-saħħa biex idahhlu l-pazjenti fir-reġistru ta' mard prospettiv u ta' riżultat kliniku ta' pazjenti b'Defiċjenza ta' Lysosomal Acid Lipase (LAL) biex jiġu ssorveljati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Kanuma (Reġistru ta' Defiċjenza ta' LAL), b'attenzjoni partikolari għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi, u żvilupp ta' antikorpi kontra l-mediċina (ADA - *anti-drug antibodies*) b'impatt fuq ir-rispons għall-mediċina.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Kanuma jitqiegħed fis-suq il-professjonisti fil-kura tas-saħħa kollha li huma mistennija jużaw Kanuma jkollhom aċċess għall-materjal edukattiv. Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa

Il-gwida għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Twissija u prekawzjonijiet dwar ir-riskju ta' sensittività eċċessiva inkluż anafilassi jew żvilupp ta' ADA, b'referenza partikolari għal sintomi, ħin biex jibdw u severità.
- Informazzjoni dwar kif jiġu mmanigġjati pazjenti li jkollhom reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva inkluż anafilassi.
- Detallji dwar kif wieħed għandu jissorvelja għall-formazzjoni ta' ADA potenzjali wara l-bidu tal-kura b'Kanuma, b'mod partikolari f'pazjenti fuq Kanuma li jkollhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva klinikament importanti jew telf potenzjali ta' rispons kliniku.
- Informazzjoni għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa li hija r-responsabbiltà tal-MAH li jipprovdni t-test għall-monitoraġġ ta' pazjenti pożittivi għal ADA inkluż il-modalitajiet għat-talba tat-test.
- Informazzjoni dwar ir-Reġistru ta' Defiċjenza ta' LAL li jibqa' għaddej, inkluż l-importanza li jiġu rreġistrati pazjenti, anki dawk li mhumx ikkurati b'Kanuma, u l-modalitajiet għall-partecipazzjoni.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni mhux intervenzjonali (<i>PASS</i>): Reġistru ta' Defiċjenza ta' LAL: Reġistru mhux ta' intervent, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar mard prospettiv u riżultat kliniku ta' pazjenti b'Defiċjenza ta' Lysosomal Acid Lipase biex jiżdied it-tagħrif dwar il-marda, il-progressjoni tagħha u kwalunkwe kumplikazzjoni assoċjata, u biex tiġi evalwata l-effikaċja fit-tul (normalizzazzjoni tal-funzjoni tal-fwied) u s-sigurtà ta' Kanuma (b'mod partikolari reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi, u żvilupp ta' antikorpi kontra l-medicina b'potenzjal ta' impatt fuq ir-rispons għall-medicina) skont il-protokoll miftiehem.	Rapporti interim mistennija kull sentejn Rapport finali tal-istudju mistenni f'Jannar 2027

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

KANUMA 2 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
sebelipase alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' konċentrat fih 2 mg ta' sebelipase alfa. Kull kunjett fih 20 mg ta' sebelipase alfa f'10 ml ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Serum albumin uman
Ilma għall-injezzjonijiet
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed ta' 10 ml
20 mg/10 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Thawwadx.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1033/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT ta' 10 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

KANUMA 2 mg/ml koncentrat sterili
sebelipase alfa
Użu IV wara d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mg/10 ml

6. OHRAJN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیža.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

KANUMA 2 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni sebelipase alfa

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum KANUMA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata KANUMA
3. Kif jinghata KANUMA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen KANUMA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum KANUMA u għalxiex jintuża

KANUMA fih is-sustanza attiva sebelipase alfa. Sebelipase alfa huwa simili għall-enzima li sseħħ b'mod naturali lysosomal acid lipase (LAL), li l-ġisem juża biex ikisser ix-xahmijiet. Dan jintuża biex jikkura pazjenti ta' kull età b'defiċjenza ta' lysosomal acid lipase (defiċjenza ta' LAL).

Defiċjenza ta' LAL hija marda ġenetika li twassal għal ħsara fil-fwied, kolesterol għoli fid-demm, u komplikazzjonijiet oħra kkawżati minhabba akkumulazzjoni ta' ċerti tipi ta' xahmijiet (cholesteryl esters u trigliċeridi).

Kif jaħdem KANUMA

Din il-mediċina hija terapija ta' sostituzzjoni ta' enzimi. Dan ifisser li tissostitwixxi l-enzima LAL nieqsa jew difettuża f'pazjenti b'defiċjenza ta' LAL. Din il-mediċina taħdem billi tnaqqas l-akkumulazzjoni ta' xaham li jikkawża komplikazzjonijiet mediċi, inkluż indeboliment fit-tkabbir, ħsara fil-fwied u komplikazzjonijiet tal-qalb. Ittejjeb ukoll il-livelli ta' xahmijiet fid-demm, inklużi livell għoli ta' LDL (kolesterol ħażin) u trigliċeridi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma jinghata KANUMA

M'għandekx tinghata KANUMA

- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom reazzjonijiet allergiċi ta' theddida għall-ħajja għal sebelipase alfa li ma jistgħux jiġu mmanigġjati meta inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu l-mediċina mill-ġdid, jew għall-bajd jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Jekk ikkurati b'KANUMA, inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom effett sekondarju waqt li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu qed tinghataw il-mediċina jew fis-siġħat ta' wara l-infużjoni

(ara sezzjoni 4). Dan huwa magħruf bħala reazzjoni għall-infuzjoni li xi kultant tista' tkun severa, u tista' tinkludi reazzjoni allergika li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja u tkun tehtieg trattament mediku. L-ewwel darba li int jew it-tifel/tifla tiegħek tingħataw KANUMA, għandkom tiġu osservati minn professjonist tal-kura tas-saħħa għal siegħa biex jiġi ċċekkjat hemmx sinjali ta' reazzjoni għall-infuzjoni. **Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom reazzjoni severa għall-infuzjoni bħal dan, fittex attenzjoni medika minnufih.** Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom reazzjoni għall-infuzjoni inti jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tingħataw mediċini addizzjonali biex jikkuraw jew jgħinu jipprevjenu reazzjonijiet fil-futur. Dawn il-mediċini jistgħu jinkludu antistamini, mediċini li jnaqqsu d-deni u/jew kortikosteroidi (tip ta' mediċina li taħdem kontra l-infjammazzjoni).

Jekk ir-reazzjoni għall-infuzjoni tkun severa, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf l-infuzjoni KANUMA u jibda jagħti lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek kura medika xierqa.

- L-iżvilupp ta' proteini tad-demem kontra KANUMA, magħrufa wkoll bħala antikorpi kontra l-mediċina, jista' jsehh waqt it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza tnaqqis fl-effikaċja ta' KANUMA.
- Din il-mediċina jista' jkun fiha proteini mill-bajd. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom allergija għall-bajd jew storja ta' allergiji għall-bajd, tgħid lit-tabib jew l-infermier tiegħek (ara **M'għandekx tingħata KANUMA**).

Mediċini ohra u KANUMA

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qieghed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċina ohra.

Tqala

M'hemm l-ebda dejta mill-użu ta' sebelipase alfa f'nisa tqal. Bħala miżura ta' prekawzjoni, jekk inti tqila m'għandekx tingħata KANUMA.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sebelipase alfa jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tagħmel dan. Imbagħad it-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew tieqaf tiehu KANUMA, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' KANUMA għall-omm.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

KANUMA jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-effetti avversi ta' sebelipase alfa jinkludu sturdament, li jista' jaffettwa l-hila li ssuq jew thaddem magni.

KANUMA fih sodium

Din il-mediċina, meta dilwita b'soluzzjoni għall-infuzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għal għoti ġol-vini, fiha 33 mg sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) fid-doża rakkomandata. Dan huwa ekwivalenti għal 1.7% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom bżonn tikkontrollaw l-ammont ta' sodium li tiehu fid-dieta.

3. Kif jingħata KANUMA

Id-doża li inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek.

Trabi tat-twelid (età ta' < 6 xhur)

Għal pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi tal-marda meta jkunu trabi, id-doża rakkomandata tal-bidu hija ta' 1 mg/kg jew 3 mg/kg darba fil-ġimgħa. Jistgħu jiġu kkunsidrati aġġustamenti fid-doża bbażati fuq kemm it-tifel/tifla tiegħek jirrispondu tajjeb għall-kura.

Tfal u adulti

Id-doża rakkomandata hi ta' 1 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem darba kull ġimagħtejn permezz ta' *drip* fil-vini. Jistgħu jiġu kkunsidrati aġġustamenti fid-doża abbażi ta' kemm inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirrispondu tajjeb għat-trattament.

Kull infużjoni se tieħu madwar siegħa sa sagħtejn. Inti jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tiġu mmonitorjati mit-tabib jew infermier tiegħek għal siegħa oħra wara l-infużjoni. KANUMA għandu jinbeda fl-iżgħar età possibbli u huwa maħsub għall-użu fit-tul.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħtu KANUMA lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek permezz ta' infużjoni (*drip*) fil-vini. Il-medicina se tiġi dilwita qabel ma tingħata lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji kienu osservati waqt li l-pazjenti kienu qed jingħataw il-medicina jew f'it wara (reazzjonijiet għall-infużjoni). L-aktar effetti sekondarji serji jistgħu jinkludu reazzjoni allergika (osservata b'mod komuni ħafna [tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10] fi trabi iżgħar minn 6 xhur, jew b'mod komuni [tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10] fi tfal u adulti b'sintomi li jinkludu diffikultà biex tieħu n-nifs, nifs mgħaġġel, taħbit tal-qalb mgħaġġel, skonfort fis-sider, nefha ħafifa tal-kpiepel tal-ghajnejn, ghajnejn homor, imnieher iqattar, fwawar, horriqija, ħakk, dijarea, sfurija, tharhir, livell baxx ta' ossiġnu fid-demm, ħmura fil-ġilda u irritabilità. **Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom sintomi bħal dawn, fittex attenzjoni medika minnufih.** Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom reazzjoni għall-infużjoni inti jew it-tifel/tifla tiegħek tistgħu tingħataw medicini addizzjonali biex jikkuraw jew jgħinu jipprevjenu reazzjonijiet fil-futur. Jekk ir-reazzjoni għall-infużjoni tkun severa, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf l-infużjoni ta' KANUMA fil-vini u jibda jagħti kura medika xierqa.

Effetti sekondarji Komuni Hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni) irrappurtati fit-trabi (età minn xahar sa 6 xhur) huma:

Sensittività eċċessiva (irritabilità, aġitazzjoni, rimettar, urtikarja, ekżema, ħakk, sfurija u sensittività eċċessiva għall-medicina), reazzjonijiet allergiċi severi (reazzjonijiet anafilattiċi)

Nefha tal-kappell tal-ghajn

Taħbit tal-qalb mgħaġġel

Diffikultà biex tieħu nifs

Dijarea, rimettar

Raxx, raxx imqabbeż

Deni

Tnaqqis ta' ossiġnu fid-demm, zieda fil-pressure, nifs mgħaġġel, żvilupp ta' proteini tad-demm

Effetti sekondarji Komuni Hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni) irrappurtati fit-tfal u fl-adolesxenti (età minn 4 sa 18-il sena) huma:

Sensittività eċċessiva (tertir, ekżema, edima fil-laringi, dardir, ħakk u urtikarja)

Sturdament

Ugħigh fl-istonku, dijarea

Gheja, deni

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni) irrappurtati fi tfal u adolesxenti (età minn 4 snin sa 18-il sena) u adulti huma:

Reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika)

Taħbit tal-qalb mgħaġġel

Ħmura fil-ġilda, pressure baxxa

Qtugħ ta' nifs

Nefha fl-istonku
Raxx, ġilda hamra u minfuha
Skonfort fis-sider, reazzjoni fis-sit tal-infużjoni

Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma simili bhal dawk fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen KANUMA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi frigġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża. Thawwad. Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għal soluzzjonijiet dilwiti, huwa rakkomandat użu immedjat. Jekk ma tintużax immedjatament, is-soluzzjoni dilwita tista' tinhażen sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew sa 12-il siegħa f'temperatura taħt 25 °C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih KANUMA

- Is-sustanza attiva hi sebelipase alfa. Kull ml ta' konċentrat fih 2 mg sebelipase alfa. Kull kunjett fih 20 mg ta' sebelipase alfa f'10 ml.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium citrate (ara sezzjoni 2 taħt 'KANUMA fih sodium'), citric acid monohydrate, serum albumin uman, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher KANUMA u l-kontenut tal-pakkett

KANUMA huwa fornut bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili). Huwa soluzzjoni li hija ċara sa kemxejn tkangi, u bla kulur sa bi ffit kulur.

Daqs tal-pakkett: Kunjett wiehed li fih 10 ml ta' konċentrat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5UA
Ir-Renju Unit

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

Għal kwalunkwe informazzjoni dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tal-Marketing Detentur tal-Awtorizzazzjoni:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll *links* għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biss:

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott medicinali m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali ohrajn.

Kull kunjett ta' KANUMA huwa maħsub għall-użu ta' darba biss. KANUMA għandu jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-infuzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride permezz ta' teknika asettika. Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata lill-pazjenti bl-użu ta' sett għall-infuzjoni li jehel ftit li xejn mal-proteini mghammar b'filtru ta' 0.2 µm *in-line* li jehel ftit li xejn mal-proteini, b'erja tas-superfiċje ta' aktar minn 4.5 cm² kif disponibbli sabiex jiġi evitat l-okklużjoni tal-filtru.

Preparazzjoni ta' infużjoni ta' sebelipase alfa

KANUMA għandu jiġi ppreparat u użat skont il-passi li ġejjin. Għandha tintuża teknika asettika.

- In-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu dilwiti għall-infuzjoni għandu jiġi determinat ibbażat fuq il-piż tal-pazjent u d-doża preskritta.
- Huwa rakkomandat li l-kunjetti ta' KANUMA jithallew jilhqqu temperatura bejn 15 °C u 25 °C qabel id-dilwizzjoni biex jiġi minimizzat il-potenzjal ta' formazzjoni ta' particeili ta' proteini ta' sebelipase alfa fis-soluzzjoni. Il-kunjetti m'għandhomx jithallew barra mill-frigġ għal aktar minn 24 siegħa qabel ma ssir id-dilwizzjoni għall-infuzjoni. Il-kunjetti m'għandhomx jitpoġġew fil-friza, jiġu msahhna jew jitpoġġew fil-majkrowejv u għandhom jiġu protetti mid-dawl.
- Il-kunjetti m'għandhomx jithawwdu. Qabel id-dilwizzjoni, il-konċentrat fil-kunjetti għandu jiġi eżaminat viżwalment; il-konċentrat għandu jkun ċar sa kemxejn ikaŋgi, bla kulur sa ftit ikkulurit (isfar). Minhabba n-natura tal-proteini tal-prodott medicinali, flokkulazzjoni żgħira (eż. fibri traslucidi rqaq) tista' tkun prezenti fil-konċentrat ġol-kunjett u hija aċċettabbli għall-użu.
- Tużax jekk il-konċentrat ikun imċajpar, jew jekk ikun fih xi frak.
- Sa 10 ml ta' konċentrat għandhom jingibdu bil-mod minn kull kunjett u jiġu dilwiti b'soluzzjoni għall-infuzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Ara Tabella 1 għall-volumi totali tal-infuzjoni rakkomandati skont il-firxa tal-piż. Is-soluzzjoni għandha tiġi mħallta bil-mod, u m'għandhiex tithawwad.

Tabella 1: Volumi tal-infużjoni rakkomandati*

Firxa tal-piż (kg)	Doża ta' 1 mg/kg	Doża ta' 3 mg/kg	Doża ta' 5 mg/kg**
	Volum totali tal-infużjoni (ml)	Volum totali tal-infużjoni (mL)	Volum totali tal-infużjoni (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

* Il-volum tal-infużjoni għandu jkun ibbażat fuq id-doża preskritta u għandu jiġi ppreparat sa konċentrazzjoni finali ta' sebelipase alfa ta' 0.1-1.5 mg/ml.

** Għal pazjenti b'Defiċjenza ta' LAL fl-ewwel 6 xhur ta' ħajja li ma jiksbox rispons kliniku ottimali b'doża ta' 3 mg/kg.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.