

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

KANUMA 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 2 mg sebelipase alfa*.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 20 mg sebelipase alfa.

* produsert i eggehvite av transgen *Gallus* med rekombinant DNA (rDNA)-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 33 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Gjennomsiktig til svakt opalescerende, fargeløs til svakt farget oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

KANUMA er indisert til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) hos pasienter i alle aldre med lysosomal syrelipase (LAL)-mangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med KANUMA skal overvåkes av helsepersonell med erfaring i behandlingen av pasienter med LAL-mangel, andre stoffskiftelidelser eller kroniske leversykdommer. KANUMA skal administreres av en opplært helsearbeider som kan håndtere medisinske nødssituasjoner.

Dosering

Det er viktig å starte opp behandling så tidlig som mulig etter at diagnosen LAL-mangel har blitt stilt.

For instruksjoner om de forebyggende tiltakene og overvåking av overfølsomhetsreaksjoner, se pkt. 4.4. Etter forekomst av en overfølsomhetsreaksjon, skal passende forhåndsbehandling vurderes i henhold til behandlingsstandarden (se pkt. 4.4).

Pasienter med raskt progressiv LAL-mangel som oppstår i løpet av de første 6 levemånedene

Anbefalt startdose hos spedbarn (< 6 måneder) med raskt progressiv LAL-mangel er enten 1 mg/kg eller 3 mg/kg, administrert som intravenøs infusjon én gang i uken, avhengig av pasientens kliniske status. En høyere startdose på 3 mg/kg skal vurderes basert på sykdommens alvorlighetsgrad og rask sykdomsprogresjon.

Doseøkning skal vurderes basert på suboptimal respons på kliniske og biokjemiske kriterier, inkludert f.eks. dårlig vekst (spesielt omkrets midt på overarm, MUAC), forverring av biokjemiske markører (f.eks. levertransaminaser, ferritin, C-reaktivt protein og koagulasjonsparametere), vedvarende eller forverret organomegali, økt hyppighet av interkurrente infeksjoner og vedvarende forverring av andre symptomer (f.eks. gastrointestinale symptomer):

- en doseøkning til 3 mg/kg skal vurderes ved suboptimal klinisk respons
- en ytterligere doseøkning opp til 5 mg/kg skal vurderes ved vedvarende suboptimal klinisk respons.

Videre dosejustering, som en reduksjon av dosen eller en forlengelse av doseringsintervallet, kan foretas på individuelt grunnlag basert på oppnåelse og opprettholdelse av terapeutiske mål. Kliniske studier evaluerte doser fra 0,35 til 5 mg/kg én gang i uken, og én pasient fikk en høyere dose på 7,5 mg/kg én gang i uken. Doser over 7,5 mg/kg har ikke blitt undersøkt.

Pediatrike og voksne pasienter med LAL-mangel

Anbefalt dose hos barn og voksne som ikke hadde hurtig progredierende LAL-mangel før 6 måneders alder, er 1 mg/kg, administrert som intravenøs infusjon én gang annenhver uke. Doseøkning til 3 mg/kg én gang annenhver uke skal vurderes basert på suboptimal respons på kliniske biokjemiske kriterier, inkludert f.eks. dårlig vekst, vedvarende eller forverrede biokjemiske markører (f.eks. parametere for leverskade (ALAT, ASAT), parametere for lipidmetabolisme (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider)), vedvarende eller forverret organomegali og vedvarende forverring av andre symptomer (f.eks. gastrointestinale symptomer).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, basert på gjeldende kunnskap om farmakokinetikken og farmakodynamikken til sebelipase alfa (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, basert på gjeldende kunnskap om farmakokinetikk og farmakodynamikk til sebelipase alfa (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Sikkerhet og effekt av sebelipase alfa hos pasienter over 65 år er ikke evaluert, og ingen alternative doseregimer kan anbefales for disse pasientene. (se pkt. 5.1).

Overvektige pasienter

Sikkerhet og effekt av sebelipase alfa hos overvektige pasienter har ikke blitt grundig evaluert, og derfor kan ingen alternative doseringsregimer anbefales på dette tidspunktet for disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Administrasjon av sebelipase alfa hos spedbarn med bekreftet multipl organsvikt bør skje etter den behandlende legens skjønn.

Administrasjonsmåte

KANUMA er kun til intravenøs (i.v.) bruk.

Det totale infusjonsvolumet skal administreres over ca. 2 timer. En 1-times infusjon kan vurderes hos pasienter som får dosen på 1 mg/kg, etter at pasientens tolerabilitet er fastslått (se pkt. 6.6 for anbefalte infusjonsvolum). Infusjonsperioden kan forlenges ved opptrapping av dosen.

KANUMA skal administreres via et 0,2 µm filter (se pkt. 6.6).

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) overfor virkestoffet når forsøk på reintroduksjon er mislykket, eller overfor egg eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylakse

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylakse, er rapportert hos pasienter behandlet med sebelipase alfa; se pkt. 4.8. Derfor må hensiktsmessig medisinsk støtte være lett tilgjengelig når sebelipase alfa administreres. Dersom alvorlige reaksjoner inntreffer, avbryt infusjonen med sebelipase alfa umiddelbart og initier hensiktsmessig medisinsk behandling. Risiko og fordeler ved re-administrasjon av sebelipase alfa etter en alvorlig reaksjon, skal vurderes.

Etter den første infusjonen med sebelipase alfa, inkludert den første infusjonen etter en doseøkning, skal pasienten observeres i 1 time for å overvåke eventuelle tegn eller symptomer på anafylaksi eller alvorlig overfølsomhetsreaksjon.

Behandlingen av overfølsomhetsreaksjoner kan inkludere midlertidig avbrudd av infusjonen, senkning av infusjonshastigheten og/eller behandling med antihistaminer, antipyretika og/eller kortikosteroider. Med hensyn til pasienter som har opplevd allergiske reaksjoner under infusjonen, skal det utvises forsiktighet ved re-administrasjon. Hvis infusjonen avbrytes, kan den gjenopptas ved langsommere hastighet med tolererte økninger. Forhåndsbehandling med antipyretika og/eller antihistaminer kan forhindre etterfølgende reaksjoner i de tilfellene der symptomatisk behandling var påkrevd.

Ved alvorlige bivirkninger fra infusjonen og ved manglende effekt eller tap av effekt, bør pasienten testes for tilstedeværelse av antistoffer.

Dette legemidlet kan inneholde spor av eggproteiner. Pasienter med kjent eggallergi ble ekskludert fra kliniske studier (se pkt. 4.3).

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner, foreligger det et potensial for immunogenitet. I de kliniske studiene av sebelipase alfa ble pasientene rutinemessig testet for anti-legemiddel-antistoffer (ADA) mot sebelipase alfa for å fastslå immunogeniteten til sebelipase alfa. Pasienter som testet positivt for ADA ble også testet for hemmende antistoffaktivitet. Forekomst av hemmende aktivitet har blitt påvist ved enkelte tidspunkter etter baseline i kliniske studier (se pkt. 4.8). Generelt kan det ikke trekkes noen konklusjon om sammenhengen mellom utvikling av ADA/NAb og relaterte overfølsomhetsreaksjoner eller suboptimal klinisk respons.

I kliniske studier utviklet 3 pasienter som var homozygote for en delesjon som rammet begge alleler av genene lipase A, lysosomalsyre [LIPA] og kolesterol 25-hydroksylase, hemmende antistoffaktivitet forbundet med suboptimal klinisk respons. Disse pasientene gjennomgikk immunmodulerende behandling alene eller i kombinasjon med hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller benmargstransplantasjon (BMT), som medførte bedret klinisk respons på sebelipase alfa.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 33 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Det administreres i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske (se pkt. 6.6). Dette bør tas hensyn til hos pasienter på en natriumfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Siden sebelipase alfa er et rekombinant, humant protein, er det liten sannsynlighet for cytokrom P450-medierte interaksjoner eller andre legemiddelinteraksjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av sebelipase alfa hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av sebelipase alfa under graviditet.

Amming

Det foreligger ingen data fra studier med kvinner som ammer. Det er ukjent om sebelipase alfa blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med sebelipase alfa skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekter av sebelipase alfa på fertilitet. Dyrestudier viser ingen tegn til nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

KANUMA kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet har blitt rapportert ved bruk av sebelipase alfa, noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Dataene beskrevet nedenfor gjenspeiler eksponeringen for sebelipase alfa hos 125 pasienter ved doser fra 0,35 mg/kg én gang annenhver uke til 7,5 mg/kg én gang i uken i kliniske studier (se pkt. 5.1), med en behandlingsvarighet fra 1 dag til 60,5 måneder (5 år).

Av 106 barn og voksne inkludert i kliniske studier, har 102 (96,2 %) fått sebelipase alfa i et doseringsregime med 1 mg/kg én gang annenhver uke, med en median eksponeringsvarighet på 33 måneder (6, 59 måneder). Median eksponeringsvarighet for 19 spedbarn inkludert i kliniske studier var 35,5 måneder (1 dag til 60 måneder).

De alvorligste bivirkningene som oppleves av 4 % av pasienter i kliniske studier var tegn og symptomer forenelige med anafylakse. Tegn og symptomer inkluderte ubehag i brystet, konjunktival hyperemi, dyspné, hyperemi, øyelokkødem, rhinoré, alvorlig åndenød, takykardi, takypné, irritabilitet, rødming, pruritus, urticaria, stridor, hypoksi, pallor og diaré.

Bivirkningstabell

Dataene i tabell 1 beskriver bivirkninger rapportert hos spedbarn som fikk sebelipase alfa i kliniske studier. Dataene i tabell 2 beskriver bivirkninger rapportert hos barn og voksne som fikk sebelipase alfa i kliniske studier.

Bivirkninger er oppgitt etter organklasser (SOC) og frekvens. Frekvenser defineres i henhold til følgende konvensjoner: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos spedbarn som får sebelipase alfa (N = 19 pasienter)

MedDRA organklasser	MedDRA foretrukket betegnelse	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^a Anafylaktisk reaksjon ^b	Svært vanlige
Øyesykdommer	Øyelokkødem	Svært vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Åndenød	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Diaré	Svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Makulopapuløst utslett	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Hypertermi	Svært vanlige
Undersøkelser	Forekomst av legemiddelspesifikke antistoffer Økt kroppstemperatur Redusert oksygenmetning Økt blodtrykk Økt hjerterefrekvens Økt respirasjonsfrekvens	Svært vanlige

^a Kan omfatte: irritabilitet, rastløshet, oppkast, urticaria, eksem, pruritus, pallor og legemiddeloverfølsomhet.

^b Forekom hos 3 spedbarnspasienter behandlet i kliniske studier. Basert på foretrukket betegnelse «anafylaktisk reaksjon» og bruk av Sampsons kriterier for identifisering av tegn/symptomer sammenfallende med anafylaksi.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert hos barn og voksne som får sebelipase alfa (N = 106 pasienter)

MedDRA organklasser	MedDRA foretrukket betegnelse	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^b	Svært vanlige
	Anafylaktisk reaksjon ^a	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Svært vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi	Vanlige
Karsykdommer	Hyperemi Hypotensjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte Diaré	Svært vanlige
	Abdominal distensjon	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Papuløst utslett	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue Pyreksi	Svært vanlige
	Ubehag i brystet Reaksjon på infusjonsstedet ^c	Vanlige

Undersøkelser	Økt kroppstemperatur	Vanlige
---------------	----------------------	---------

- ^a Forekom hos 2 pasienter behandlet i kliniske studier. Basert på foretrukket betegnelse «anafylaktisk reaksjon» og bruk av Sampsons kriterier for identifisering av tegn/symptomer sammenfallende med anafylaksi.
- ^b Kan omfatte: frysninger, eksem, strupeødem, kvalme, pruritus, urticaria.
- ^c Omfatter: ekstravasering på infusjonsstedet, smerte på infusjonsstedet og urticaria på infusjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypersensitivitet

I kliniske studier opplevde fem av 125 (4 %) pasienter behandlet med sebelipase alfa, inkludert 3 av 19 (16 %) spedbarn og 2 av 106 (2 %) barn og voksne, alvorlige tegn og symptomer forenlige med anafylakse overfor sebelipase alfa. Anafylakse forekom under infusjon så sent som 1 år etter oppstartet behandling.

I kliniske studier opplevde 59 av 125 (47 %) pasienter behandlet med sebelipase alfa, inkludert 13 av 19 (68 %) spedbarn, og 46 av 106 (43 %) barn og voksne, minst 1 overfølsomhetsreaksjon (valgt ved bruk av et validert, forhåndsdefinert sett av betegnelser gruppert sammen for å identifisere mulige overfølsomhetsreaksjoner). Tegn og symptomer enten forenlige med, eller som kan knyttes til, en overfølsomhetsreaksjon hos to eller flere personer inkluderte, men var ikke begrenset til, abdominalsmerter, rastløshet, bronkospasme, frysninger, diaré, øyelokkødem, eksem, ansiktsødem, hypertensjon, irritabilitet, strupeødem, hovne lepper, kvalme, ødem, pallor, pruritus, pyreksi/økt kroppstemperatur, utslett, takykardi, urtikaria og oppkast. De fleste reaksjonene oppsto under eller innen fire timer før fullført infusjon.

Forbigående hyperlipidemi

I overensstemmelse med den kjente virkningsmekanismen, er det blitt observert asymptomatiske økninger i sirkulerende kolesterol og triglyserider etter initiering av behandling. Disse økningene har vanligvis forekommet innen de første to til fire ukene og har blitt bedre innen ytterligere åtte ukers behandling. Se pkt. 5.1.

Immunogenitet

Det foreligger et potensial for immunogenitet (se pkt. 4.4). Pasienter har utviklet anti-legemiddel-antistoffer (ADA) mot sebelipase alfa. Sammenlignet med barn og voksne ble det observert en økt forekomst av ADA-positivitet i spedbarnspopulasjonen (10/19 pasienter).

Blant 125 pasienter med LAL-mangel inkludert i kliniske studier, testet 19/125 (15,0 %) pasienter positivt for anti-legemiddel-antistoffer (ADA) på et eller annet tidspunkt etter oppstart av behandling med sebelipase alfa (9 barn og voksne pasienter og 10 spedbarn). Hos barn og voksne pasienter med LAL-mangel var ADA-positivitet forbigående med generelt lav rapportert titer av ADA. Vedvarende ADA-positivitet ble observert hos alle de 10 spedbarna, og vedvarende høy titer av ADA ble observert hos 3 av de 10 spedbarna. Blant de 19 pasientene viste 11 (58 %) også forekomst av hemmende antistoffaktivitet (NAb) ved visse tidspunkter etter baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble doser med sebelipase alfa økt opptil 7,5 mg/kg én gang i uken, uten at spesifikke tegn eller symptomer ble identifisert etter de høyere dosene. For behandling av bivirkninger, se pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer; ATC-kode: A16AB14

Lysosomal syrelipase (LAL)-mangel

LAL-mangel er en sjelden sykdom knyttet til signifikant morbiditet og dødelighet, som påvirker individer fra spedbarn opp til voksen alder. LAL-mangel hos spedbarn er en akuttmedisinsk nødssituasjon med raskt økende utvikling over en periode på noen uker, som vanligvis er dødelig i løpet av livets første 6 måneder. LAL-mangel er en autosomal, recessiv, lysosomal lagringslidelse, kjennetegnet av en genetisk defekt som resulterer i en markert reduksjon eller tap av aktivitet av det lysosomale syrelipase (LAL)-enzymet.

Mangel på LAL-enzymaktivitet resulterer i lysosomal akkumulering av kolesterollestere og triglyserider i en rekke cellepopulasjoner, organer og organsystemer, inkludert hepatocytter og makrofager. I leveren fører denne akkumuleringen til hepatomegali, økt fettinnhold i leveren, høyere transaminase, som er tegn på kronisk leverskade, og utvikling til fibrose, skrumplever og komplikasjoner i sluttstadiet av leversykdom. I milten resulterer LAL-mangel i forstørret milt, anemi og trombocytopeni. Lipid-akkumulering i tarmveggen fører til malabsorpsjon og vekstforstyrrelser. Dyslipidemi er vanlig, med høyere nivåer av LDL (lavtetthets-lipoprotein)-kolesterol og triglyserider og lavt nivå av HDL (høytetthets-lipoprotein)-kolesterol, forbundet med økt fettinnhold i leveren transaminaseforhøyelser. I tillegg til leversykdom, opplever pasienter med LAL-mangel økt risiko for kardiovaskulær sykdom og akselerert aterosklerose.

Virkningsmekanisme

Sebelipase alfa er en rekombinant, human, lysosomal syrelipase (rhLAL).

Sebelipase alfa bindes til celleoverflatereseptorer via glykaner uttrykt på proteinet og blir deretter tatt opp i lysosomer. Sebelipase alfa katalyserer den lysosomale hydrolysen av kolesterylestere og triglyserider og frigjør kolesterol, glyserol og frie fettsyrer. Erstatning av LAL-enzymaktivitet fører til reduksjon av leverens fettinnhold og transaminaser, aktiverer metabolisme av kolesterylestere og triglyserider i lysosomer og fører til reduksjon i LDL-kolesterol og ikke-HDL-kolesterol, triglyserider og økninger i HDL-kolesterol. Forbedring i veksten skjer som et resultat av substratreduksjon i tarmen.

Kliniske studier

Spedbarn med LAL-mangel

Studie LAL-CL03

LAL-CL03 var en åpen, enarmet multisenterstudie av sebelipase alfa hos 9 pasienter yngre enn 24 måneder med en bekreftet diagnose med LAL-mangel og vekstforstyrrelse oppstått før 6 måneders alderen. Pasientene hadde også raskt progredierende leversykdom og alvorlig hepatosplenomegali. Median pasientalder ved tidspunkt for oppstart av dosering var 3 måneder (variasjonsbredde = 1 til 6 måneder). Median eksponeringsvarighet for sebelipase alfa var 55,6 måneder per pasient (variasjonsbredde = 1 dag til 60 måneder). Pasienter fikk sebelipase alfa i doser på 0,35 mg/kg én gang i uken de første to ukene og deretter 1 mg/kg én gang i uken. Basert på klinisk respons, ble dosen økt til 3 mg/kg én gang i uken så tidlig som 1 måned og opptil 20 måneder etter oppstart av behandling med 1 mg/kg én gang i uken for 6 pasienter. To av disse 6 pasientene fikk en påfølgende doseøkning til 5 mg/kg én gang i uken, som tillatt av studieprotokollen.

Effekten ble vurdert ved å sammenligne overlevelse av pasienter behandlet med sebelipase alfa, som overlevde etter 12 måneders-alder i studie LAL-CL03 med en historisk kohort av ubehandlede spedbarn med LAL-mangel, med lignende kliniske egenskaper. I LAL-CL03 overlevde 6 av 9 spedbarn behandlet med sebelipase alfa til over 12 måneders-alder (67 % 12-måneders intervall, 95 % KI: 30 % til 93 %). Med fortsatt behandling til 48 måneders-alder, døde 1 ytterligere pasient i alderen 15 måneder. I den historiske kohorten overlevde 0 av 21 spedbarn til over 8 måneders-alderen (0 % 12-måneders intervall, 95 % KI: 0 % til 16 %).

Sebelipase alfa resulterte i forbedringer i alanin-aminotransferase (ALAT)- / aspartat-aminotransferase (ASAT)-nivåer (som indikerer en reduksjon i leverskade) og vektøkning; forbedringer ble registrert i de første ukene med behandling og vedvarte til studieslutt. Fra baseline til uke 240 (måned 60), var gjennomsnittlige reduksjoner for ALAT og ASAT henholdsvis -43,5 U/l og -45,25 U/l. Fra baseline til uke 240 økte gjennomsnittlig vekt-for-alder-persentil fra 12,74 % til 43,17 %, og gjennomsnittlig serumalbumin-nivå økte fra 26,9 g/l til 31,98 g/l. Doseøkning til 3 mg/kg én gang i uken, var forbundet med ytterligere forbedringer i vektøkning, lymfadenopati og serumalbumin.

Studie LAL-CL08

Studie LAL-CL08 var en åpen multisenterstudie av sebelipase alfa hos 10 spedbarn $\leq$ 8 måneder med en bekreftet diagnose med raskt progredierende LAL-mangel som krevde umiddelbar intervensjon inkludert, men ikke begrenset til, uttalt abdominal distensjon og hepatomegali, manglende vekst, koagulasjonsforstyrrelser, alvorlig anemi og/eller et søsken med raskt progredierende forløp av LAL-mangel.

Studiepasientenes medianalder ved første infusjon av sebelipase alfa var 3 måneder (variasjonsbredde: 0,5 to 4 måneder). Åtte (80 %) pasienter fullførte studien. Median eksponeringsvarighet var 34 måneder (variasjonsbredde: 1 til 37 måneder). To (20 %) pasienter ble ansett som tidlig avslutning som følge av dødsfall. Alle 10 pasienter fikk en startdose på 1 mg/kg én gang i uken. De 9 pasientene som overlevde til etter uke 4 fikk alle en doseøkning til 3 mg/kg én gang i uken, og 7 av disse pasientene fikk en påfølgende doseøkning til 5 mg/kg én gang i uken, som tillatt av studieprotokollen. Én pasient fikk en ytterligere doseøkning til 7,5 mg/kg én gang i uken. To pasienter fikk en påfølgende dosereduksjon, som fant sted etter vellykkede transplantasjonsprosedyrer; én pasient fikk en BMT og den andre pasienten fikk en HSCT. Prosentandelen (95 % KI) av pasienter som overlevde til 12, 18, 24 og 36 måneders-alder var henholdsvis 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) og 75 % (34,9 %; 96,8 %). To pasienter var $<$ 36 måneder ved studieslutt og ble ekskludert fra analysen for overlevelse til 36 måneder. Reduksjoner i ASAT, gammaglutamyltransferase (GGT) og total bilirubin samt økninger i serumalbumin ble observert i studiepopulasjonen generelt, med mediane endringer fra baseline til siste måling på henholdsvis -34,5 U/l, -66,67 IU/l, -63,64 mikromol/l og 33,33 g/l.

Høyde og vekt økte gradvis. Mediane endringer fra baseline i Z-skår for vekt-for-høyde var reduksjoner til og med uke 4. Fra og med uke 24 var det stabile forbedringer. I uke 144 var median endring (variasjonsbredde) i Z-skår for vekt-for-høyde 3,07 (-1,0; 5,3) fra baseline.

Barn og voksne med LAL-mangel

Studie LAL-CL02

Studie LAL-CL02 var en dobbelt-blind, placebo-kontrollert multisenterstudie med 66 barn og voksne med LAL-mangel. Pasienter ble randomisert til å få sebelipase alfa i en dose på 1 mg/kg (n = 36) eller placebo (n = 30) én gang annenhver uke i 20 uker i den dobbelt-blinde perioden. Gjennomsnittlig aldersintervall ved randomisering var 16,5 år, variasjonsbredde 4-58 år (36 % var $<$ 12 år og 71 % var $<$ 18 år). For inklusjon i studien, måtte pasienter ha ALAT-nivå på $\geq$ 1,5 X øvre normalgrense (ULN). De fleste pasientene (58 %) hadde LDL-kolesterol $>$ 190 mg/dl ved studiestart og 24 % av pasientene med LDL-kolesterol $>$ 190 mg/dl brukte lipid-senkende legemidler. Av de 32 pasientene det ble tatt leverbiopsi av ved studiestart, hadde 100 % fibrose og 31 % skrumplever. Aldersintervallet for pasientene med biopsitegn på skrumplever var 4-21 år.

Følgende endepunkter ble evaluert: normalisering av ALAT, reduksjon i LDL-kolesterol, reduksjon i ikke-HDL-kolesterol, normalisering av ASAT, reduksjon i triglyserider, økning i HDL-kolesterol, reduksjon i leverens fettinnhold evaluert ved multi-ekkgradient-ekkomagnetisk resonansavbildning (MEGE-MRI), og forbedring i leversteatose, målt med morfometri.

En statistisk signifikant forbedring i flere endepunkter ble observert i gruppen behandlet med sebelipase alfa, sammenlignet med placebo-gruppen, ved fullføring av studiens dobbelt-blinde periode på 20 uker, som vist i Tabell 3. Den absolutte reduksjonen i gjennomsnittlig ALAT-nivå var -57,9 U/l (-53 %) i gruppen behandlet med sebelipase alfa og -6,7 U/l (-6 %) i placebo-gruppen.

Tabell 3: Primære og sekundære effektendepunkter i LAL-CL02

Endepunkt	Sebelipase alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	P-verdi ^d
Primært endepunkt			
Normalisering av ALAT ^a	31 %	7 %	0,0271
Sekundære endepunkter			
LDL-kolesterol, gjennomsnittlig endring i % fra baseline.	-28 %	-6 %	< 0,0001
Ikke-HDL-kolesterol, gjennomsnittlig endring i % fra baseline.	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalisering av ASAT ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglyserider, gjennomsnittlig endring i % fra baseline.	-25 %	-11 %	0,0375
HDL-kolesterol, gjennomsnittlig endring i % fra baseline.	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Leverens fettinnhold ^c , gjennomsnittlig % endring fra baseline	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Andel av pasienter som oppnådde normalisering definert som 34 eller 43 U/l, avhengig av alder og kjønn.

^b Andel av pasienter som oppnådde normalisering definert som 34-59 U/l, avhengig av alder og kjønn. Evaluert hos pasienter med unormale baseline-verdier (n = 36 for sebelipase alfa; n = 29 for placebo).

^c Evaluert hos pasienter med MEGE-MRI-evalueringer utført (n = 32 for sebelipase alfa; n = 25 for placebo).

^d P-verdier er fra Fishers nøyaktige test for normaliseringsendepunkter og Wilcoxon rank-sumtest for alle andre endepunkter.

Parede leverbiopsier ved baseline og uke 20 var tilgjengelige for en delmengde av pasienter (n = 26). Av pasientene med parede leverbiopsier, hadde 63 % (10/16) av pasientene behandlet med sebelipase alfa en forbedring i lever-steatose (minst ≥ 5 % reduksjon), målt ved morfometri, sammenlignet med 40 % (4/10) av placebo-pasientene. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Åpen periode

Pasienter som deltok i studie LAL-CL02 kunne fortsette med behandling i en åpen periode av studien. Sekstiseks pasienter deltok i den første åpne perioden (opptil 130 uker) med en dose med sebelipase alfa på 1 mg/kg én gang annenhver uke. Hos pasienter som hadde fått sebelipase alfa i den dobbelt-blinde perioden, ble reduksjoner i ALAT-nivå de første 20 ukene av behandling, opprettholdt (Figur 1) og ytterligere forbedringer ble sett i lipidparametere inkludert LDL-kolesterol- og HDL-kolesterolnivåer. Hos tolv (12) av 66 pasienter i den åpne perioden ble dosen økt til 3 mg/kg én gang annenhver uke basert på klinisk respons.

Placebo-pasienter hadde stadig høyere nivåer av serumtransaminase og unormale serumlipider under den dobbelt-blinde perioden. I samsvar med det som var observert hos pasienter som ble behandlet med sebelipase alfa under den dobbelt-blinde perioden, ga initiering av behandling med sebelipase alfa

under den åpne perioden hurtige forbedringer i ALAT-nivå og i lipid-parametere, inkludert LDL-kolesterol- og HDL-kolesterolnivåer.

Forbedringer i ALAT-nivå og i lipid-parametere (LDL-kolesterol- og HDL-kolesterolnivåer) vedvarte i den åpne forlengelsesperioden med behandling i opptil 256 uker (5 år), med en samlet gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 42,5 måneder.

Studie LAL-CL01/LAL-CL04

I en annen åpen studie (LAL-CL01/LAL-CL04) med voksne pasienter med LAL-mangel, ble forbedringer i serumtransaminase- og lipidnivåer opprettholdt i behandlingsperioden på 260 uker. Åtte av ni pasienter ble overført fra studie LAL-CL01 etter 4 ukers behandling (0,35 mg/kg én gang i uken, 1 mg/kg én gang i uken eller 3 mg/kg én gang i uken) til studie LAL-CL04 (1 mg/kg én gang annenhver uke eller 3 mg/kg én gang annenhver uke), hvorav 5 pasienter fikk en dose på 1 mg/kg én gang annenhver uke og 3 pasienter fikk en dose på 3 mg/kg én gang annenhver uke. Økninger i serumtransaminaser og LDL-kolesterol og reduksjoner i HDL-kolesterol ble observert i perioden hvor pasientene var uten behandling med sebelipase alfa.

Studie LAL-CL06

LAL-CL06 var en åpen multisenterstudie med 31 barn og voksne med LAL-mangel, utformet for å inkludere pasienter som ikke kunne inkluderes i tidligere kliniske studier på grunn av alder, sykdomsprogresjon, tidligere behandling med hematopoietisk stamcelle- eller levertransplantasjon, mindre vanlige sykdomsmanifestasjoner eller sykdomsparametere som utelukket deltakelse i en placebokontrollert studie. Minst 4 pasienter i studien skulle være i alderen 2 til 4 år. Studien besto av en screeningsperiode på opptil 45 dager, en behandlingsperiode på opptil 96 uker og en forlenget behandlingsperiode på opptil 48 uker (totalt opptil 144 ukers behandling). Median eksponeringsvarighet for sebelipase alfa var 33 måneder (variasjonsbredde: 14 til 33,5 måneder).

Tjueåtte av de 31 pasientene fullførte behandlingsperioden på 96 uker (1 pasient seponerte behandlingen i uke 61 på grunn av trukket samtykke, 1 pasient i uke 64 på grunn av graviditet og 1 pasient i uke 76 på grunn av overgang til kommersiell behandling). Tjuefem av de 28 pasientene som fullførte behandlingsperioden på 96 uker fortsatte med behandling med sebelipase alfa i den forlengede behandlingsperioden. Alle 31 pasienter fikk sebelipase alfa i en startdose på 1 mg/kg én gang annenhver uke. Tretten av de 31 pasientene fikk en doseøkning, som tillatt av studieprotokollen. Elleve av disse 13 pasientene fikk en innledende doseøkning fra 1 mg/kg én gang annenhver uke til 3 mg/kg én gang annenhver uke, og 4 av disse pasientene fikk en ytterligere doseøkning til 3 mg/kg én gang i uken.

Serumtransaminaser (ALAT/ASAT) var forhøyet ved baseline hos ca. 75 % av pasientene, og ca. halvparten av pasientene hadde nivåer $> 1,5 \times$ ULN. Reduksjoner i ALAT og ASAT ble observert i uke 4 og vedvarte ved langtidsbehandling med sebelipase alfa, med gjennomsnittlige endringer fra baseline til uke 144 på henholdsvis -40,3 U/l (-32,0 %) og -42,2 U/l (34,2 %).

Forbigående økninger i total kolesterol, ikke-HDL-kolesterol og LDL-kolesterol ble observert kort tid etter oppstart av behandling (uke 4), og nivåene falt deretter til under baseline ved neste måling i uke 8. Denne observasjonen er sammenfallende med mobilisering av akkumulerte lipidsubstrater fra affiserte vev, og har blitt observert i tidligere kliniske studier av sebelipase alfa. Fortsatt langtidsbehandling med sebelipase alfa ga en forbedring i serumlipidprofil, med gjennomsnittlige endringer fra baseline til uke 144 i LDL-kolesterol, triglyserider og ikke-HDL-kolesterol på henholdsvis -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl og -63,7 mg/dl, og gjennomsnittlige prosentvis endringer på henholdsvis -31,2 %, -19,1 % og -30,3 %. En økning i HDL-kolesterolnivå ble observert, med en gjennomsnittlig økning fra baseline til uke 144 på 10,2 mg/dl og en gjennomsnittlig prosentvis økning på 39,7 %.

Leverbiopsidata for barn og voksen populasjon

Leverbiopsi er den aksepterte standarden for histologisk vurdering av leversykdomsaktivitet og fibrose, til tross for begrensninger som variasjon i prøvetaking, mulige komplikasjoner av en invasiv teknikk og subjektiv bedømmelse.

Leverbiopsier fra 59 pasienter inkludert i studiene LAL-CL02 og LAL-CL06 ble undersøkt av en uavhengig patolog ved et sentrallaboratorium, som var blindet med hensyn til evalueringstidspunkt og behandlingsgruppe. Alle biopsier ble evaluert semikvantitativt med hensyn til histologiske parametere som Ishaks fibroreskår, portal inflammasjon, lobulær inflammasjon, makrovesikulær steatose og mikrovesikulær steatose. Datamaskinassistert morfometri ble brukt til å kvantifisere prosentandel av steatose, fibrogene celler, kollagen og makrofager.

Leverbiopsier var evaluerbare for Ishaks fibroreskår for 59 pasienter ved baseline og 38 pasienter ved måned 12 (etter 12 måneders eksponering for sebelipase alfa). Det var 36 pasienter som hadde Ishak-skår ved både baseline og måned 12.

Ved baseline hadde 3 av 59 pasienter (5 %) Ishak-skår 0 (ingen fibrose), og 15 (25 %) pasienter hadde Ishak-skår 6, som indikerer fastslått eller avansert skrumplever. Ishak-skår var forbedret ved måned 12, hvor 9 av 38 pasienter (24 %) hadde Ishak-skår 0 og 7 pasienter (18 %) hadde Ishak-skår 6. Totalt hadde 31 av 36 pasienter (86,1 %) Ishak-skår som var forbedret eller ikke forverret ved måned 12. Det var 10 pasienter (28 %) med ≥ 2 -poengs reduksjon i Ishak-skår fra baseline til måned 12, inkludert endring fra stadium 2 til stadium 0, fra stadium 3 til stadium 1 og 0, fra stadium 5 til stadium 0 (> 3 -poengs reduksjon) og fra stadium 6 til stadium 4 og 3. Totalt hadde disse 10 pasientene med ≥ 2 -poengs reduksjon i Ishak-stadiumskår også betydelige forbedringer i andre studierelaterte målinger, som reduksjon i ALAT, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og ikke-HDL-kolesterol i samme tidsperiode.

Basert på inklusjons- og eksklusjonskriterier var det forventet at pasienter i studie LAL-CL06 generelt ville ha mer skrumplever og avansert sykdom enn pasienter i studie LAL-CL02, på grunn av mer avansert leversykdom ved baseline. Leverbiopsifunnene i studie LAL-CL02 og studie LAL-CL06 var sammenfallende. Ved baseline i begge studier hadde de fleste pasientene mikrovesikulær steatose (57 av 59, 97 %), inkludert 45 av 59 pasienter (76 %) med skår 4 (skala 0-4, hvor alvorlig er definert som 4 og tilsvarende > 66 % hepatocytinvolvering/-erstatning), som forventet ved den underliggende sykdommen. Ved måned 12 var prosentandelen av pasienter med alvorlig mikrovesikulær steatose redusert, med 17 av 38 pasienter (45 %) med > 66 % hepatocytinvolvering/-erstatning (skår 4).

Pediatrisk populasjon

Åttiåtte av 125 pasienter (70 %) som fikk sebelipase alfa i kliniske studier var i aldersgruppen barn og ungdom (1 måned til 18 år) ved tidspunktet for første dose. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Register over LAL-mangel

Helsepersonell oppfordres til å delta og registrere alle pasienter diagnostisert med LAL-mangel i registeret over LAL-mangel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til sebelipase alfa hos barn og voksne ble fastslått med en farmakokinetisk populasjonsanalyse av 102 pasienter med LAL-mangel som fikk intravenøse infusjoner av sebelipase alfa i de 4 kliniske studiene LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 og LAL-CL06 (tabell 4).

Forventede farmakokinetiske parametere og eksponeringsparametere for sebelipase alfa fra kliniske studier er presentert etter aldersgruppe i tabell 4.

Tabell 4: Gjennomsnittlige (SD) forventede farmakokinetiske parametere og eksponeringsparametere etter gjentatt administrasjon av 1 mg/kg sebelipase alfa hos pasienter med LAL-mangel etter aldersgruppe

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

Merknad: Estimer er fra data fra studiene LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 og LAL-CL06.

AUC_{ss} = areal under serumkonsentrasjon/tid-kurven ved steady state; CL = clearance; C_{max,ss} = maksimal observert serumkonsentrasjon ved steady state; PK = farmakokinetikk; Q = perifer clearance; t_{1/2β} = terminal eliminasjonshalveringstid; V_c = sentralt distribusjonsvolum; V_{ss} = distribusjonsvolum ved steady state

Linearitet/ikke-linearitet

På grunn av begrensede data ved høyere eksponeringer kan det ikke trekkes noen konklusjon om lineariteten i farmakokinetikken til sebelipase alfa. Ingen legemiddelakkumulering er observert etter dosering med 1 mg/kg eller 3 mg/kg én gang annen hver uke, selv om observasjoner for legemiddelakkumulering etter 3 mg/kg annen hver uke er basert på et begrenset antall pasienter. Akkumulering etter dosering én gang i uken forventes ikke, basert på relativt rask legemiddelclearance.

Spesielle populasjoner

Under kovariansanalysen av den farmakokinetiske populasjonsmodellen for sebelipase alfa, fant man at alder, kjønn og enzymmodning ikke hadde signifikant betydning for CL (clearance) og V_c (sentralt distribusjonsvolum) for sebelipase alfa. Kroppsvekt og kroppsoverflate er signifikante kovariater for CL. Sebelipase alfa er ikke blitt undersøkt hos pasienter fra og med 65 år.

Det er begrenset informasjon om farmakokinetikken til sebelipase alfa hos ikke-kaukasiske, etniske grupper.

Sebelipase alfa er et protein og forventes å nedbrytes metabolsk ved peptid-hydrolyse. Følgelig forventes det ikke at leverfunksjonen vil påvirke farmakokinetikken til sebelipase alfa. Det er utilstrekkelige data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nyreutskillelse av sebelipase alfa anses for å være en mindre viktig utskillellesvei. Det er utilstrekkelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner foreligger det et potensial for utvikling av immunogenitet (se pkt. 4.8).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering til rotter og aper, eller på fertilitet og embryo-føtal og peri- og postnatal utvikling i rotter og kaniner. Kroniske toksisitetsstudier av unge cynomolgus-aper, viste ingen toksisitet ved doser på opptil 30 ganger anbefalt dose hos spedbarn og 10 ganger anbefalt dose hos voksne/barn. Ingen negative funn ble observert i studier av embryo-føtal utvikling hos rotter og kaniner ved doser på opptil 10 ganger den anbefalte dosen for voksne/barn og i

studier av rottefertilitet og peri-/postnatal utvikling ved doser på opptil 10 ganger den anbefalte dosen for voksne/barn.

Studier for å vurdere det mutagene og karsinogene potensialet til sebelipase alfa er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumsitrat
Sitronsyremonohydrat
Humant serumalbumin
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass: 2 år.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er demonstrert i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller i opptil 12 timer under 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn skal den fortynnete oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid etter åpning og forhold før bruk, brukerens ansvar. Dette skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller i opptil 12 timer under 25 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart hetteglass (Type I) med silikonisert butylgummipropp og en aluminiumsforsegling med plasthette, som inneholder 10 ml konsentrat.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass med KANUMA er beregnet kun til engangsbruk. KANUMA må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske ved hjelp av aseptisk teknikk. Den fortynnete oppløsningen skal administreres til pasienter med et infusjonssett med lav proteinbinding, utstyrt med et in-line 0,2 mikrom filter med lav proteinbinding, med overflateområde på mer enn 4,5 cm² alt etter hva som er tilgjengelig, for å unngå filtertilstopping.

Klargjøring av sebelipase alfa-infusjonen

KANUMA skal klargjøres og brukes som beskrevet i punktene nedenfor. Anvend aseptisk teknikk.

- Avgjør hvor mange hetteglass som skal fortynnes for infusjon, basert på pasientens vekt og forskrevet dose.
- Det anbefales at hetteglassene med KANUMA oppnår tempereres til mellom 15 og 25 °C før fortynning for å minimere potensialet for at det dannes partikler av sebelipase alfa protein i oppløsningen. La ikke hetteglass stå utenfor kjøleskapet lenger enn 24 timer før fortynning for infusjon. Hetteglass skal ikke fryses, varmes opp eller varmes i mikrobølgeovn og må beskyttes mot lys.
- Hetteglassene må ikke ristes. Før fortynning skal konsentratet i hetteglassene inspiseres. Konsentratet skal være klart til svakt opalescerende, fargeløst til svakt farget (gult). På grunn av innholdet av protein i legemidlet, kan svak flokkulering (for eksempel tynne gjennomskinnelige fibre) forekomme. Konsentratet kan fortsatt være akseptabelt å bruke.
- Skal ikke brukes hvis konsentratet er uklart, eller hvis fremmedlegemer er tilstede.
- Trekk langsomt opp inntil 10 ml konsentrat fra hvert hetteglass og fortynn med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske. Se tabell 5 for anbefalte totale infusjonsvolumer etter vektområde. Oppløsningen skal blandes forsiktig og ikke ristes.

Tabell 5: Anbefalte infusjonsvolumer*

Vektområde (kg)	Dose 1 mg/kg	Dose 3 mg/kg	Dose 5 mg/kg**
	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (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

* Infusjonsvolumet skal baseres på foreskrevet dose, og skal klargjøres til en endelig konsentrasjon av sebelipase alfa på 0,1-1,5 mg/ml.

** For pasienter med LAL-mangel oppstått de første 6 levemånedene, som ikke oppnådde optimal klinisk respons med en dose på 3 mg/kg.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1033/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. august 2015

Dato for siste fornyelse: 23. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk(e) virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før Kanuma lanseres i hvert av medlemslandene, skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonale myndigheter om innholdet og formatet på undervisningsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsformer og alle andre aspekter av programmet.

Undervisningsmaterialet tar sikte på å oppmuntre helsepersonell til å registrere pasientene i det prospektive registeret for sykdom og klinisk utfall hos pasienter med lysosomal syre-lipase-mangel (LAL-mangel) for å overvåke sikkerhet og effekt Kanuma (LAL Deficiency Registry), særlig med hensyn til hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, og utvikling av anti-legemiddel-antistoffer (ADA) som påvirker responsen på legemidlet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hvert medlemsland hvor Kanuma markedsføres, vil alt helsepersonell som forventes å bruke Kanuma ha tilgang til undervisningsmaterialet. Undervisningsmaterialet for leger skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- Advarsel og forholdsregler om risikoen for hypersensitivitet inkludert anafylaksi eller utvikling av ADA, med særlig henvisning til symptomer, tidspunkt for første forekomst og alvorlighetsgrad.
- Informasjon om hvordan man skal behandle pasienter som opplever alvorlig hypersensitivitet, inkludert anafylaksi.
- Nærmere informasjon om hvordan man skal overvåke pasienter med tanke på potensiell ADA-dannelse etter initiering av behandling med Kanuma, spesielt hos pasienter som får Kanuma og som opplever klinisk viktig hypersensitivitet eller potensielt tap av klinisk respons.
- Informasjon til helsepersonell om at det er innehaver av markedsføringstillatelsen som har ansvar for å sørge for testen for overvåking av ADA-positive pasienter, inkludert modalitetene for å be om testen.
- Informasjon om det pågående LAL Deficiency Registry, herunder betydningen av å rekruttere pasienter, også de som ikke blir behandlet med Kanuma, og reglene for deltakelse.

• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: LAL Deficiency Registry: Et ikke-intervensjonelt, prospektivt multisenter-register for sykdom og klinisk utfall hos pasienter med lysosomal syre-lipase-mangel for ytterligere forståelse av sykdommen, dens progresjon og eventuelle tilhørende komplikasjoner, og for å vurdere den langsiktige effekt (normalisering av leverfunksjon) og sikkerhet til Kanuma (særlig overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, og hvordan utvikling av anti-legemiddel-antistoffer potensielt påvirker responsen på legemidlet) i henhold til avtalt protokoll.	Delårsrapporter forventet hvert 2. år Endelig studierapport forventes i januar 2027

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLET NAVN**

KANUMA 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
sebelipase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat inneholder 2 mg sebelipase alfa. Hvert hetteglass inneholder 20 mg sebelipase alfa i 10 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Natriumsitrat

Sitronsyremonohydrat

Humant serumalbumin

Vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass på 10 ml

20 mg/10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk etter fortynning.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1033/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Begrunnelse for å ikke inkludere blindeskrift er akseptert

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**10 ml HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONVEI**

KANUMA 2 mg/ml sterilt konsentrat
sebelipase alfa
i.v. bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/10 ml

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

KANUMA 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning sebelipase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning du eller barnet ditt får. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva KANUMA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får KANUMA
3. Hvordan du får KANUMA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer KANUMA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva KANUMA er og hva det brukes mot

KANUMA inneholder virkestoffet sebelipase alfa. Sebelipase alfa ligner på det naturlig forekommende enzymet lysosomal syre-lipase (LAL), som kroppen bruker til å bryte ned fett. Det brukes til å behandle pasienter i alle aldre med LAL-mangel (lysosomal acid lipase deficiency).

LAL-mangel er en genetisk sykdom som fører til leverskade, høyt blodkolesterol og andre komplikasjoner grunnet en akkumulasjon av visse typer fett (kolesterylester og triglyserider).

Hvordan KANUMA virker

Dette legemidlet erstatter det manglende eller defekte LAL-enzymet hos pasienter med LAL-mangel. Dette legemidlet virker ved å redusere akkumuleringen av fett som fører til medisinske komplikasjoner, inkludert nedsatt vekst, leverskade og hjertekomplikasjoner. Det forbedrer også blodnivåer av fett, inkludert forhøyet LDL (dårlig kolesterol) og triglyserider (fettstoffer).

2. Hva du må vite før du får KANUMA

Du må ikke få KANUMA:

- dersom du eller barnet ditt har opplevd livstruende allergiske reaksjoner på sebelipase alfa som ikke kan behandles når du eller barnet ditt får medisinen igjen, eller på egg eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

- Dersom du eller barnet ditt blir behandlet med KANUMA, kan du eller barnet ditt oppleve en bivirkning mens du eller barnet får legemidlet eller i timene etter infusjonen (se avsnitt 4). Dette er kjent som en infusjonsreaksjon, som kan være alvorlig, og kan inkludere en allergisk reaksjon som kan være livstruende og kreve medisinsk behandling. Første gang du eller barnet ditt får KANUMA skal dere observeres av helsepersonell i 1 time for å se etter tegn på en infusjonsreaksjon. **Dersom du eller barnet ditt opplever en slik alvorlig reaksjon på infusjonen, må du kontakte lege umiddelbart.** Hvis du eller barnet har en infusjonsreaksjon,

kan du eller barnet ditt få andre legemidler for å behandle eller bidra til å unngå senere reaksjoner. Disse legemidlene kan inkludere antihistaminer, febersenkende legemidler og/eller kortikosteroider (en type betennelsesdempende legemidler).

Dersom infusjonsreaksjonen er sterk, kan legen din avbryte infusjonen og begynne å gi deg eller barnet ditt hensiktsmessig medisinsk behandling.

- Utvikling av blodproteiner mot KANUMA, også kalt anti-legemiddel-antistoffer, kan oppstå under behandling. Snakk med lege dersom du opplever redusert effekt av KANUMA.
- Dette legemidlet kan inneholde eggproteiner. Dersom du eller barnet ditt er allergisk mot egg eller tidligere har vært allergisk mot egg, må du informere legen eller sykepleieren (se **Du må ikke få KANUMA**).

Andre legemidler og KANUMA

Snakk med lege dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av sebelipase alfa hos gravide kvinner. Som et forsiktighetstiltak skal du ikke få KANUMA hvis du er gravid.

Amming

Det er ikke kjent om sebelipase alfa går over i morsmelk. Snakk med legen dersom du ammer eller planlegger å gjøre det. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av KANUMA for moren, vil legen hjelpe deg å bestemme om du skal slutte å amme eller slutte å ta KANUMA.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

KANUMA kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger av sebelipase alfa omfatter svimmelhet, som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

KANUMA inneholder natrium

Dette legemidlet, fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning til intravenøs bruk, inneholder 33 mg natrium (finnes i bordsalt) ved anbefalt dose. Dette tilsvarer 1,7 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Dette bør tas hensyn til hvis du er satt på en saltfattig (natriumfattig) diett.

3. Hvordan du får KANUMA

Dosen du eller barnet ditt får, er basert på din eller barnets kroppsvekt.

Bruk hos spedbarn (< 6 måneder)

For pasienter som har tegn og symptomer på sykdommen når de er spedbarn, er anbefalt startdose 1 mg/kg eller 3 mg/kg én gang i uken. Dosejusteringer kan vurderes, basert på hvor godt barnet ditt reagerer på behandling.

Bruk hos barn og ungdom

Anbefalt dose er 1 mg/kg én gang annenhver uke, gjennom drypp i en blodåre. Dosejusteringer kan vurderes basert på hvor godt du eller barnet ditt responderer på behandlingen.

Hver infusjon vil ta ca. 1 til 2 timer. Du eller barnet ditt kan bli overvåket av lege eller sykepleier i en ekstra time etter infusjonen. KANUMA bør startes opp ved så ung alder som mulig, og er tiltenkt langsiktig bruk.

Din lege eller sykepleier vil gi deg eller barnet ditt KANUMA via infusjon (drypp) i en blodåre. Legemidlet blir fortynnet før du eller barnet ditt får det.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger ble observert mens pasientene fikk legemidlet eller kort tid etter (infusjonsreaksjoner). De alvorligste bivirkninger kan inkludere en allergisk reaksjon (svært vanlig [kan ramme flere enn 1 av 10 personer] hos spedbarn under 6 måneder, eller vanlig [kan ramme opptil 1 av 10 personer] hos barn og voksne) med symptomer som inkluderer pustevansker, rask pust, raske hjerteslag, ubehag i brystet, lett hevelse i øyelokk, røde øyne, rennende nese, rødming, elveblest, kløe, diaré, blekhet, hvesing, lite oksygen i blodet, rødhet i huden og irritabilitet. **Dersom du eller ditt barn opplever slike symptomer, må du kontakte lege umiddelbart.** Hvis du eller barnet ditt har en infusjonsreaksjon, kan du eller barnet ditt få andre legemidler for å behandle eller bidra til å unngå senere reaksjoner. Dersom infusjonsreaksjonen er sterk, kan legen din avbryte infusjonen med KANUMA og begynne å gi hensiktsmessig medisinsk behandling.

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer) bivirkninger rapportert hos spedbarn (1 til 6 måneder) er:

Overfølsomhet (irritabilitet, rastløshet, oppkast, elveblest, eksem, kløe, blekhet og legemiddeloverfølsomhet), alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktiske reaksjoner)
Hevelse i øyelokk
Raske hjerteslag
Pustevansker
Diaré, oppkast
Utslett, hevet utslett
Fever
Redusert oksygen i blodet, økt blodtrykk, rask pust, utvikling av blodproteiner

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer) bivirkninger rapportert hos barn og ungdom (4 til 18 år) og voksne er:

Overfølsomhet (frysninger, eksem, hevelse i strupehodet, kvalme, kløe og elveblest)
Svimmelhet
Magesmerter, diaré
Tretthet, feber

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer) bivirkninger rapportert hos barn og ungdom (4 til 18 år) og voksne er:

Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
Raske hjerteslag
Rødhet i huden, lavt blodtrykk
Kortpustethet
Oppblåst mage
Utslett, rød, hoven hud
Ubehag i brystet, reaksjon på infusjonsstedet

Bivirkningenes hyppighet, type og alvorlighetsgrad hos barn er tilsvarende som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer KANUMA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses. Skal ikke ristes. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Fortynnede oppløsninger bør brukes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnede oppløsningen oppbevares i opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller opptil 12 timer under 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av KANUMA

- Virkestoff er sebelipase alfa. Hver ml konsentrat inneholder 2 mg sebelipase alfa. Hvert hetteglass inneholder 20 mg sebelipase alfa i 10 ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat (se avsnitt 2 under "KANUMA inneholder natrium"), sitronsyremonohydrat, humant serumalbumin og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan KANUMA ser ut og innholdet i pakningen

KANUMA leveres som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat). Det er en oppløsning som er klar til svakt opalescerende, og fargeløs til lett farget.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass med 10 ml konsentrat

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Storbritannia

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

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

Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

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

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

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

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

Ireland
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

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

Italia
Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος
Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

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

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

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

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Hvert hetteglass med KANUMA er beregnet kun til engangsbruk. KANUMA må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske ved hjelp av aseptisk teknikk. Den fortynnete oppløsningen skal administreres til pasienter med et infusjonssett med lav proteinbinding, utstyrt med et in-line 0,2 µm filter med lav proteinbinding, med overflateområde på mer enn 4,5 cm² alt etter hva som er tilgjengelig, for å unngå filtertilstopping.

Klargjøring av infusjonsvæske, oppløsning med sebelipase alfa

KANUMA skal klargjøres og brukes som beskrevet i punktene nedenfor. Anvend aseptisk teknikk.

- Avgjør hvor mange hetteglass som skal fortynnes for infusjon, basert på pasientens vekt og forskrevet dose.
- Det anbefales at hetteglassene med KANUMA oppnår en temperatur på mellom 15 og 25 °C før fortynning for å minimere potensialet for at det dannes partikler av sebelipase alfa-protein i oppløsningen. La ikke hetteglass stå utenfor kjøleskapet lenger enn 24 timer før fortynning for infusjon. Hetteglass skal ikke fryses, varmes opp eller varmes i mikrobølgeovn og må beskyttes mot lys.
- Hetteglassene må ikke ristes. Før fortynning skal konsentratet i hetteglassene inspiseres. Konsentratet skal være klart til svakt opalescerende, fargeløst til svakt farget (gult). På grunn av innholdet av protein i legemidlet, kan svak flokkulering (for eksempel tynne gjennomskinnelige fibre) forekomme. Konsentratet kan fortsatt være akseptabelt å bruke.
- Skal ikke brukes hvis konsentratet er uklart, eller hvis fremmedlegemer er tilstede.
- Trekk langsomt opp inntil 10 ml konsentratet fra hvert hetteglass og fortynn med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske. Se tabell 1 for anbefalte totale infusjonsvolumer etter vektområde. Oppløsningen skal blandes forsiktig og ikke ristes.

Tabell 1: Anbefalte infusjonsvolumer*

	Dose 1 mg/kg	Dose 3 mg/kg	Dose 5 mg/kg**
Vektområde (kg)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Totalt infusjonsvolum (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
-----------	-----	-----	-----

* Infusjonsvolumet skal baseres på foreskrevet dose og skal klargjøres til en endelig konsentrasjon av sebelipase alfa på 0,1-1,5 mg/ml.

** For pasienter med LAL-mangel oppstått de første 6 levemånedene, som ikke oppnådde optimal klinisk respons med en dose på 3 mg/kg.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.