

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

KANUMA 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 2 mg de sebelipase alfa\*.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 20 mg de sebelipase alfa.

\* Produzida na clara de ovo de *Gallus* transgénico por tecnologia de ADN recombinante (rADN).

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 33 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente colorida.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

KANUMA é indicado para a terapêutica de substituição enzimática (TSE) prolongada em doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com KANUMA deve ser supervisionado por um profissional de saúde, com experiência no controlo de doentes com deficiência de LAL, outras doenças metabólicas ou doenças hepáticas crónicas. KANUMA deve ser administrado por um profissional de saúde com a formação adequada que possa controlar emergências médicas.

### Posologia

É importante iniciar o tratamento o mais cedo possível após o diagnóstico de deficiência de LAL.

Para instruções acerca das medidas preventivas e monitorização das reações de hipersensibilidade, ver secção 4.4. Após a ocorrência de uma reação de hipersensibilidade, deve considerar-se um tratamento prévio apropriado de acordo com o nível de cuidados (ver secção 4.4).

*Doentes com deficiência de LAL rapidamente progressiva que se manifesta nos primeiros 6 meses de vida*

A dose inicial recomendada em lactentes (< 6 meses de idade) que apresentam deficiência de LAL rapidamente progressiva é de 1 mg/kg ou 3 mg/kg administrados como perfusão intravenosa uma vez

por semana, conforme o estado clínico do doente. Deve considerar-se uma dose inicial mais elevada de 3 mg/kg, com base na gravidade da doença e na progressão rápida da doença.

Deve considerar-se o aumento progressivo da dose com base na resposta subótima a critérios clínicos e bioquímicos, incluindo, p. ex., crescimento fraco (especialmente a circunferência do braço, CB), deterioração dos marcadores bioquímicos (p. ex., transaminases hepáticas, ferritina, proteína C-reativa e parâmetros de coagulação), organomegalia persistente ou agravada, aumento da frequência de infecções intercorrentes e agravamento persistente de outros sintomas (p. ex., sintomas gastrointestinais):

- deve considerar-se um aumento progressivo da dose para 3 mg/kg em caso de uma resposta clínica subótima;
- deve considerar-se um novo aumento progressivo da dose até um máximo de 5 mg/kg em caso de uma resposta clínica subótima persistente.

Outros ajustes de dose, como uma redução da dose ou uma extensão do intervalo de dose, podem ser feitos numa base individual com base na obtenção e manutenção de objetivos terapêuticos. Estudos clínicos avaliaram doses entre 0.35 mg/kg e 5 mg/kg uma vez por semana, com um doente a receber uma dose mais elevada de 7,5 mg/kg uma vez por semana. Não foram estudadas doses superiores a 7,5 mg/kg.

#### *Doentes pediátricos e adultos com deficiência de LAL*

A dose recomendada em crianças e adultos que não apresentam deficiência de LAL rapidamente progressiva antes dos 6 meses de idade é de 1 mg/kg administrado como perfusão intravenosa uma vez de duas em duas semanas. Deve considerar-se um aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez de duas em duas semanas com base na resposta subótima aos critérios bioquímicos clínicos incluindo, p. ex., marcadores persistentes de crescimento fraco ou bioquímicos de deterioração (p. ex., parâmetros de lesão hepática [ALT, AST], parâmetros do metabolismo lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos), organomegalia persistente ou com agravamento e agravamento persistente de outros sintomas (p. ex., sintomas gastrointestinais).

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Não se recomenda o ajuste da dose em doentes com compromisso renal com base no atual conhecimento da farmacocinética e da farmacodinâmica da sebelipase alfa (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não se recomenda o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático com base no atual conhecimento da farmacocinética e da farmacodinâmica da sebelipase alfa (ver secção 5.2).

##### *População idosa ( $\geq 65$ anos)*

A segurança e eficácia da sebelipase alfa em doentes com mais de 65 anos não foram avaliadas, não se podendo recomendar regimes posológicos alternativos para estes doentes (ver secção 5.1).

##### *Doentes com excesso de peso*

A segurança e eficácia da sebelipase alfa em doentes com excesso de peso não foram totalmente avaliadas e, portanto, nesta altura não se podem recomendar regimes posológicos alternativos para estes doentes.

##### *População pediátrica*

A administração da sebelipase alfa a lactentes com insuficiência multiorgânica confirmada deve ficar ao critério do médico assistente.

#### Modo de administração

KANUMA destina-se apenas a utilização intravenosa (IV).

O volume total da perfusão deve ser administrado ao longo de aproximadamente 2 horas. Poderá considerar-se uma perfusão de 1 hora para aqueles doentes que recebem a dose de 1 mg/kg depois de estabelecida a tolerabilidade do doente (Para os volumes de perfusão recomendados, consulte a secção 6.6.). O período de perfusão poderá ser prolongado no caso de aumento progressivo da dose.

KANUMA deve ser administrado através de um filtro de 0,2 µm (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade potencialmente fatal (reação anafilática) à substância ativa quando as tentativas de reexposição são mal sucedidas, ou a ovo ou qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, em doentes tratados com sebelipase alfa; ver secção 4.8. Por conseguinte, deverá estar prontamente disponível o apoio clínico adequado ao administrar sebelipase alfa. Se ocorrerem reações graves, a perfusão de sebelipase alfa deve ser imediatamente parada e o tratamento médico apropriado deve ser iniciado. Devem ser considerados os riscos e benefícios da readministração de sebelipase alfa após uma reação grave.

Após a primeira perfusão de sebelipase alfa, incluindo a primeira perfusão após um aumento progressivo da dose, os doentes devem ser observados durante 1 hora a fim de monitorizar quaisquer sinais ou sintomas de anafilaxia ou uma reação de hipersensibilidade grave.

O controlo das reações de hipersensibilidade poderá incluir a interrupção temporária da perfusão, a redução da velocidade de perfusão e/ou o tratamento com anti-histamínicos, antipiréticos e/ou corticosteroides. Para os doentes que tenham tido reações alérgicas durante a perfusão, deverá agir-se com prudência aquando da readministração. Caso seja interrompida, a perfusão poderá ser retomada a uma velocidade mais lenta com os aumentos tolerados. O tratamento prévio com antipiréticos e/ou anti-histamínicos poderá evitar reações subsequentes nos casos em que foi necessário tratamento sintomático.

Em casos de reações graves à perfusão e em casos de falta ou perda de efeito, os doentes devem fazer análises quanto à presença de anticorpos.

Este medicamento poderá conter vestígios de proteínas de ovo. Os doentes com alergias conhecidas ao ovo foram excluídos dos estudos clínicos (ver secção 4.3).

#### Imunogenicidade

À semelhança de todas as proteínas terapêuticas, existe potencial de imunogenicidade. No programa clínico da sebelipase alfa, os doentes foram regularmente testados quanto à presença de anticorpos antifármaco (AAF) contra a sebelipase alfa para determinar o potencial de imunogenicidade da sebelipase alfa. Os doentes com resultado positivo para AAF também foram testados quanto à presença de anticorpos com atividade inibitória. Em estudos clínicos, detetou-se a presença de atividade inibitória em alguns momentos de avaliação pós-linha basal (ver secção 4.8). De um modo

geral, não é possível concluir-se sobre a relação entre o desenvolvimento de AAF/anticorpos com atividade inibitória e reações de hipersensibilidade associadas ou uma resposta clínica subótima. Em estudos clínicos, 3 doentes homozigóticos para uma deleção que afeta ambos os alelos dos genes Lipase A, ácido lisossomal (LIPA) e Colesterol 25-Hidroxilase desenvolveram anticorpos com atividade inibitória associada a uma resposta clínica subótima. Estes doentes foram submetidos a terapêutica imunomoduladora isolada ou em combinação com transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) ou transplante de medula óssea (TMO), resultando numa melhoria da resposta clínica à sebelipase alfa.

#### Excipientes

Este medicamento contém 33 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. É administrado numa solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (ver secção 6.6). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes numa dieta com ingestão controlada de sódio.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Uma vez que se trata de uma proteína humana recombinante, a sebelipase alfa é um candidato improvável às interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 ou a outras interações medicamentosas.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Os dados sobre a utilização de sebelipase alfa em mulheres grávidas é inexistente ou limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de sebelipase alfa durante a gravidez.

##### Amamentação

Não existem dados de estudos sobre mulheres a amamentar. Desconhece-se se a sebelipase alfa é excretada no leite humano. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com sebelipase alfa tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos de sebelipase alfa na fertilidade. Os estudos em animais não revelam indícios de fertilidade comprometida (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de KANUMA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificados acontecimentos adversos de tonturas com a utilização de sebelipase alfa, os quais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição à sebelipase alfa em 125 doentes com doses que variam entre 0,35 mg/kg uma vez de duas em duas semanas, e 7,5 mg/kg uma vez por semana em

estudos clínicos (ver [secção 5.1](#)), com uma duração de tratamento que varia entre 1 dia e 60,5 meses (5 anos).

Entre os 106 doentes pediátricos e adultos incluídos em estudos clínicos, 102 (96,2%) receberam sebelipase alfa num regime posológico de 1 mg/kg uma vez de duas em duas semanas, com uma duração mediana de exposição de 33 meses (6; 59 meses). A duração mediana da exposição para os 19 lactentes incluídos em estudos clínicos foi de 35,5 meses (1 dia a 60 meses).

As reações adversas mais graves, manifestadas por 4% dos doentes em estudos clínicos, foram sinais e sintomas consistentes com anafilaxia. Os sinais e sintomas incluíram desconforto no peito, hiperemia conjuntival, dispneia, hiperemia, edema da pálpebra, rinorreia, sofrimento respiratório grave, taquicardia, taquipneia, irritabilidade, rubor, prurido, urticária, estridor, hipoxia, palidez e diarreia.

#### Lista tabelada de reações adversas

Os dados constantes da Tabela 1 descrevem reações adversas notificadas em lactentes que receberam sebelipase alfa em estudos clínicos. Os dados constantes da Tabela 2 descrevem reações adversas notificadas em crianças e adultos que receberam sebelipase alfa em estudos clínicos.

As reações adversas são indicadas por classe de sistemas de órgãos (CSO) e por frequência. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas notificadas em lactentes a receber sebelipase alfa (N = 19 doentes)**

Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Termo preferencial do MedDRA	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade <sup>a</sup> Reação anafilática <sup>b</sup>	Muito frequentes
Afeções oculares	Edema da pálpebra	Muito frequentes
Cardiopatias	Taquicardia	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dificuldade respiratória	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Vómitos Diarreia	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Erupção cutânea maculopapular	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Hipertermia	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Presença de anticorpo antifármaco específico Temperatura corporal aumentada Saturação de oxigénio diminuída Tensão arterial aumentada Frequência cardíaca aumentada Frequência respiratória aumentada	Muito frequentes

<sup>a</sup> Pode incluir: irritabilidade, agitação, vômitos, urticária, eczema, prurido, palidez e hipersensibilidade a fármacos.

<sup>b</sup> Ocorreu em 3 lactentes tratados em estudos clínicos. Com base no termo preferencial “reação anafilática” e na aplicação dos critérios de Sampson para identificar sinais/sintomas consistentes com anafilaxia.

**Tabela 2: Reações adversas notificadas em crianças e adultos a receber sebelipase alfa (N = 106 doentes)**

Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Termo preferencial do MedDRA	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade <sup>b</sup>	Muito frequentes
	Reação anafilática <sup>a</sup>	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Muito frequentes
Cardiopatias	Taquicardia	Frequentes
Vasculopatias	Hiperemia Hipotensão	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Diarreia	Muito frequentes
	Distensão abdominal	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Erupção papular	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Pirexia	Muito frequentes
	Desconforto no peito Reação do local de perfusão <sup>c</sup>	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Temperatura corporal aumentada	Frequentes

<sup>a</sup> Ocorreu em 2 doentes tratados em estudos clínicos. Com base no termo preferencial “reação anafilática” e na aplicação dos critérios de Sampson para identificar sinais/sintomas consistentes com anafilaxia.

<sup>b</sup> Pode incluir: arrepios, eczema, edema da laringe, náuseas, prurido, urticária.

<sup>c</sup> Inclui: extravasão no local de perfusão, dor no local de perfusão, urticária no local de perfusão.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Hipersensibilidade*

Cinco de 125 (4%) doentes tratados com sebelipase alfa, incluindo 3 de 19 (16%) lactentes e 2 de 106 (2%) crianças e adultos, em estudos clínicos manifestaram sinais e sintomas graves consistentes com anafilaxia à sebelipase alfa. Ocorreu anafilaxia durante a perfusão até 1 ano após o início do tratamento.

Em estudos clínicos, 59 de 125 (47%) doentes tratados com sebelipase alfa, incluindo 13 de 19 (68%) lactentes e 46 de 106 (43%) crianças e adultos, manifestaram pelo menos uma reação de hipersensibilidade (selecionada com base num conjunto validado e pré-determinado de termos agrupados para identificar potenciais reações de hipersensibilidade). Ocorreram sinais e sintomas consistentes com uma reação de hipersensibilidade ou que poderiam estar relacionados com a mesma em dois ou mais doentes, incluindo, entre outros, dor abdominal, agitação, broncoespasmo, arrepios, diarreia, edema da pálpebra, eczema, edema da face, hipertensão, irritabilidade, edema da laringe, tumefação labial, náuseas, edema, palidez, prurido, pirexia/temperatura corporal aumentada, erupção cutânea, taquicardia, urticária e vômitos. A maioria das reações ocorreu durante ou dentro de 4 horas da conclusão da perfusão.

#### *Hiperlipidemia transitória*

Consistente com o seu mecanismo de ação conhecido, foram observados aumentos assintomáticos do colesterol e dos triglicéridos circulantes após o início do tratamento. Estes aumentos ocorreram em geral dentro das primeiras 2 a 4 semanas e melhoraram dentro de mais 8 semanas de tratamento. Ver secção 5.1.

#### *Imunogenicidade*

Existe potencial de imunogenicidade (ver secção 4.4). Os doentes desenvolveram anticorpos antifármaco (AAF) à sebelipase alfa. Observou-se uma maior ocorrência de positividade dos AAF na população de lactentes (10/19 doentes), em comparação com as crianças e adultos.

Entre 125 doentes com deficiência de LAL incluídos em estudos clínicos, 19/125 (15%) doentes testaram positivo para anticorpos antifármaco (AAF) em algum momento de avaliação após o início do tratamento com sebelipase alfa (9 doentes pediátricos e adultos e 10 lactentes). Nos doentes pediátricos e adultos com deficiência de LAL, a positividade dos AAF foi transitória, observando-se titulações geralmente baixas de AAF. Observou-se persistência da positividade dos AAF nos 10 lactentes e uma persistência de titulações elevadas de AAF em 3 dos 10 lactentes. Entre estes 19 doentes, 11 (58%) também apresentaram a presença de anticorpos com atividade inibitória em algum momento de avaliação pós-linha basal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

### **4.9 Sobredosagem**

Nos estudos clínicos, as doses de sebelipase alfa foram exploradas até aos 7,5 mg/kg uma vez por semana e não foram identificados sinais ou sintomas após as doses superiores. Para o controlo das reações adversas, ver secções 4.4 e 4.8.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, enzimas; código ATC: A16AB14

#### Deficiência de lipase ácida lisossomal (LAL)

A deficiência de LAL é uma doença rara associada a morbilidade e mortalidade significativas, que afeta indivíduos desde a infância até à idade adulta. A deficiência de LAL nos lactentes é uma emergência médica com rápida progressão da doença ao longo de um período de semanas, tipicamente fatal nos primeiros 6 meses de vida. A deficiência de LAL é uma doença autossómica recessiva de armazenamento lisossomal caracterizada por um defeito genético que resulta numa diminuição acentuada ou perda de atividade da enzima lipase ácida lisossomal (LAL).

A atividade deficiente da enzima LAL resulta na acumulação lisossomal de ésteres do colesterol e triglicéridos numa variedade de populações celulares, órgãos e sistemas de órgãos, entre os quais hepatócitos e macrófagos. No fígado, esta acumulação conduz a hepatomegalia, teor de gordura no fígado aumentado, elevação das transaminases assinalando lesão crónica do fígado e progressão para fibrose, cirrose e complicações de doença hepática em fase terminal. No baço, a deficiência de LAL resulta em esplenomegalia, anemia e trombocitopenia. A acumulação de lípidos na parede do intestino conduz a má absorção e falha no crescimento. A dislipidemia é frequente, com o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e os triglicéridos elevados e o colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) baixo, associados ao teor de gordura no fígado aumentado e às elevações das transaminases. Além da doença hepática, os doentes com deficiência de LAL têm um risco acrescido de doença cardiovascular e aterosclerose acelerada.

#### Mecanismo de ação

A sebelipase alfa é uma lipase ácida lisossomal humana recombinante (rhLAL).



A sebelipase alfa liga-se aos recetores da superfície celular através de glicanos expressos na proteína e é subsequentemente internalizada nos lisossomas. A sebelipase alfa catalisa a hidrólise lisossomal dos ésteres do colesterol e triglicéridos para colesterol livre, glicerol e ácidos gordos livres. A substituição da atividade da enzima LAL conduz a reduções do teor de gordura no fígado e das transaminases, e ativa o metabolismo dos ésteres do colesterol e triglicéridos no lisossoma, conduzindo a reduções do LDL-C e não HDL-C, triglicéridos e aumentos do HDL-C. A melhoria do crescimento ocorre em resultado da redução de substratos no intestino.

## Estudos clínicos

### *Lactentes que apresentam deficiência de LAL*

#### Estudo LAL-CL03

O estudo LAL-CL03 foi um estudo multicêntrico, aberto e de braço único de sebelipase alfa em 9 doentes com menos de 24 meses de idade e com diagnóstico confirmado de deficiência de LAL e falha no crescimento com início antes dos 6 meses de idade. Os doentes apresentavam também doença hepática rapidamente progressiva e hepatoesplenomegalia grave. A idade mediana dos doentes no momento de início do regime posológico era de 3 meses (intervalo = 1 a 6 meses). A duração mediana da exposição à sebelipase alfa foi de 55,6 meses por doente (intervalo = 1 dia a 60 meses). Os doentes receberam sebelipase alfa a 0,35 mg/kg uma vez por semana durante as primeiras 2 semanas e depois 1 mg/kg uma vez por semana. Com base na resposta clínica, o aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez por semana verificou-se logo ao fim de 1 mês e até 20 meses após o início do tratamento a 1 mg/kg uma vez por semana em 6 doentes. Em dois destes 6 doentes, a dose foi subsequentemente aumentada progressivamente para 5 mg/kg uma vez por semana, tal como permitido pelo protocolo do estudo.

A eficácia foi avaliada comparando a experiência de sobrevivência de doentes tratados com sebelipase alfa que sobreviveram para além dos 12 meses de idade no estudo LAL-CL03 com um grupo histórico de lactentes não tratados que apresentavam deficiência de LAL com características clínicas semelhantes. No LAL-CL03, 6 de 9 lactentes tratados com sebelipase alfa sobreviveram para além dos 12 meses (67% de sobrevivência aos 12 meses, IC 95%: 30% a 93%). Com o tratamento continuado até aos 48 meses de idade, 1 doente adicional faleceu aos 15 meses de idade. No grupo histórico, 0 de 21 doentes sobreviveu para além dos 8 meses de idade (0% de sobrevivência aos 12 meses, IC 95%: 0% a 16%).

A sebelipase alfa resultou em melhorias dos níveis de alanina aminotransferase (ALT)/aspartato aminotransferase (AST) (indicando uma diminuição na lesão hepática) e em aumento de peso; observaram-se melhorias nas primeiras semanas de tratamento, que se mantiveram até ao fim do estudo. Da linha basal até à Semana 240 (Mês 60), as reduções médias de ALT e AST foram de -43,5 U/l e -45,25 U/l, respetivamente. Da linha basal até à Semana 240, o percentil peso/idade médio melhorou de 12,74% para 43,17% e os níveis médios de albumina sérica aumentaram de 26,9 g/l para 31,98 g/l. O aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez por semana foi associado a melhorias adicionais no aumento de peso, linfadenopatia e albumina sérica.

#### Estudo LAL-CL08

O estudo LAL-CL08 foi um estudo multicêntrico, aberto de sebelipase alfa em 10 lactentes com ≤ 8 meses de idade e com diagnóstico confirmado de deficiência de LAL rapidamente progressiva a necessitar de intervenção urgente, incluindo, entre outras, distensão abdominal acentuada e hepatomegalia, insuficiência de desenvolvimento geral, perturbação da coagulação, anemia grave e/ou irmão com deficiência de LAL rapidamente progressiva.

A idade mediana dos doentes incluídos no estudo na data da primeira perfusão de sebelipase alfa era de 3 meses (intervalo: 0,5 a 4 meses). Oito (80%) doentes completaram o estudo. A duração mediana da exposição foi de 34 meses (intervalo: 1 a 37 meses). Dois (20%) doentes foram considerados como

terminação prematura devido a morte. Os 10 doentes receberam uma dose inicial de 1 mg/kg uma vez por semana. Cada um dos 9 doentes que sobreviveram para além da Semana 4 recebeu um aumento progressivo da dose até 3 mg/kg uma vez por semana, e 7 destes doentes receberam um aumento progressivo da dose subsequente até 5 mg/kg uma vez por semana, tal como permitido no protocolo de estudo. Um dos doentes recebeu um novo aumento progressivo da dose até 7,5 mg/kg uma vez por semana. Dois doentes receberam uma redução da dose subsequente, que ocorreu após procedimentos de transplante bem sucedidos; um doente foi submetido a TMO e o outro doente foi submetido a um TCEH. As percentagens (intervalos de confiança [IC] de 95%) de doentes sobreviventes aos 12, 18, 24 e 36 meses de idade foram de 90% (55,5%; 99,7%), 80% (44,4%; 97,5%), 80% (44,4%; 97,5%) e 75% (34,9%; 96,8%), respetivamente. Dois doentes tinham < 36 meses de idade no momento da conclusão do estudo e foram excluídos da análise de sobrevivência aos 36 meses. Observaram-se reduções na AST, gama-glutamyltransferase (GGT) e bilirrubina total e aumentos na albumina sérica na população total do estudo, com alterações medianas desde a linha de base até à última avaliação de -34,5 U/l, -66,67 U/l, -63,64 µmol/l e 33,33 g/l, respetivamente.

A altura e o peso aumentaram gradualmente. As alterações medianas em relação à linha de base nas pontuações-Z de peso/altura (P/A) foram diminuindo ao longo da Semana 4. A partir da Semana 24, verificaram-se melhorias consistentes. Na Semana 144, a alteração mediana (intervalo) nas pontuações-Z de P/A foi de 3,07 (-1,0; 5,3) em relação à linha de base.

### *Crianças e adultos com deficiência de LAL*

#### Estudo LAL-CL02

O estudo LAL-CL02 foi um estudo multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo em 66 crianças e adultos com deficiência de LAL. Os doentes foram aleatorizados para receberem sebelipase alfa a uma dose de 1 mg/kg (n = 36) ou placebo (n = 30) uma vez de duas em duas semanas (qow) durante 20 semanas no período em dupla ocultação. A idade mediana aquando da aleatorização era de 16,5 anos, intervalo de 4–58 anos (36% tinham < 12 anos de idade e 71% tinham < 18 anos de idade). Para a entrada no estudo, os doentes tinham de apresentar níveis de ALT  $\geq$  1,5 vezes o limite superior do normal (LSN). A maioria dos doentes (58%) tinha colesterol LDL > 190 mg/dl aquando da entrada para o estudo e 24% dos doentes com colesterol LDL > 190 mg/dl estavam a tomar medicamentos para baixar os lípidos. Dos 32 doentes que fizeram uma biópsia ao fígado aquando da entrada para o estudo, 100% tinham fibrose e 31% tinham cirrose. A faixa etária dos doentes com indícios de cirrose na biópsia era dos 4 aos 21 anos.

Foram avaliados os seguintes parâmetros de avaliação final: normalização da ALT, diminuição do colesterol LDL, diminuição do colesterol não HDL, normalização da AST, diminuição dos triglicéridos, aumento do colesterol HDL, diminuição do teor de gordura no fígado avaliado por imagem por ressonância magnética - eco de gradiente multi-eco (MEGE-MRI) e melhoria da esteatose hepática medida por morfometria.

Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa em vários parâmetros de avaliação final no grupo tratado com sebelipase alfa em comparação com o grupo de placebo na conclusão do período de 20 semanas em dupla ocultação do estudo, como apresentado na Tabela 3. A redução absoluta do nível médio de ALT foi de -57,9 U/l (-53%) no grupo tratado com sebelipase alfa e -6,7 U/l (-6%) no grupo de placebo.

**Tabela 3: Parâmetros de avaliação final primários e secundários de eficácia no LAL-CL02**

Parâmetro de avaliação final	Sebelipase alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	Valor de P <sup>d</sup>
<b>Parâmetro de avaliação primário final</b>			
Normalização de ALT <sup>a</sup>	31%	7%	0,0271
<b>Parâmetros de avaliação secundários final</b>			

**Tabela 3: Parâmetros de avaliação final primários e secundários de eficácia no LAL-CL02**

Parâmetro de avaliação final	Sebelipase alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	Valor de P <sup>d</sup>
Colesterol LDL, alteração percentual média em relação à linha basal	-28%	-6%	< 0,0001
Colesterol não HDL, alteração percentual média em relação à linha basal	-28%	-7%	< 0,0001
Normalização de AST <sup>b</sup>	42%	3%	0,0003
Triglicéridos, alteração percentual média em relação à linha basal	-25%	-11%	0,0375
Colesterol HDL, alteração percentual média em relação à linha basal	20%	-0,3%	< 0,0001
Teor de gordura no fígado <sup>c</sup> , alteração percentual média em relação à linha basal	-32%	-4%	< 0,0001

<sup>a</sup> Proporção de doentes que atingiram a normalização definida como 34 ou 43 U/l, em função da idade e do sexo.

<sup>b</sup> Proporção de doentes que atingiram a normalização definida como 34-59 U/l, em função da idade e do sexo. Avaliada em doentes com valores anormais na linha basal (n = 36 para a sebelipase alfa; n = 29 para o placebo).

<sup>c</sup> Avaliado em doentes com avaliações efetuadas por MEGE-MRI (n = 32 para a sebelipase alfa; n = 25 para o placebo).

<sup>d</sup> Os valores de P são do teste exato de Fisher para os parâmetros de avaliação final de normalização e do teste de soma de postos Wilcoxon para todos os outros parâmetros de avaliação final.

Estiveram disponíveis biópsias de fígado emparelhadas na linha basal e na semana 20 num subgrupo de doentes (n = 26). Dos doentes com biópsias de fígado emparelhadas, 63% (10/16) dos doentes tratados com sebelipase alfa melhoraram da esteatose hepática (pelo menos  $\geq 5\%$  de redução) medida por morfometria em comparação com 40% (4/10) dos doentes a receber placebo. Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

#### *Período aberto*

Os doentes que participaram no estudo LAL-CL02 eram elegíveis para continuar o tratamento em períodos abertos do estudo. Sessenta e seis doentes entraram no primeiro período aberto (até 130 semanas) com uma dose de sebelipase alfa de 1 mg/kg uma vez de duas em duas semanas. Nos doentes que tinham recebido sebelipase alfa durante o período em dupla ocultação, as reduções dos níveis de ALT durante as primeiras 20 semanas de tratamento mantiveram-se e observaram-se melhorias adicionais nos parâmetros dos lípidos incluindo os níveis de colesterol LDL e de colesterol HDL. Doze (12) de 66 doentes no período aberto tiveram um aumento progressivo da dose para 3 mg/kg uma vez de duas em duas semanas com base na resposta clínica.

Os doentes a receber placebo apresentaram níveis séricos persistentemente elevados de transaminases e níveis séricos anormais de lípidos durante o período em dupla ocultação. Consistente com o que foi observado nos doentes tratados com sebelipase alfa durante o período em dupla ocultação, o início do tratamento com sebelipase alfa durante o período aberto produziu melhorias rápidas nos níveis de ALT e nos parâmetros dos lípidos incluindo os níveis de colesterol LDL e de colesterol HDL.

As melhorias nos níveis de ALT e nos parâmetros lipídicos (níveis de colesterol LDL e colesterol HDL) mantiveram-se durante o período de tratamento prolongado aberto até 256 semanas (5 anos), com uma duração média global de tratamento de 42,5 meses.

#### *Estudo LAL-CL01/LAL-CL04*

Num estudo aberto separado (LAL-CL01/LAL-CL04) em doentes adultos com deficiência de LAL, as melhorias nos níveis séricos de transaminases e lípidos foram sustentadas durante o período de tratamento de 260 semanas. Oito de nove doentes passaram do estudo LAL-CL01 após 4 semanas de

tratamento (0,35 mg/kg uma vez por semana, 1 mg/kg uma vez por semana ou 3 mg/kg uma vez por semana) para o estudo LAL-CL04 (1 mg/kg qow ou 3 mg/kg qow), com 5 doentes a receberem uma dose de 1 mg/kg qow e 3 doentes a receberem uma dose de 3 mg/kg qow. Verificaram-se aumentos nas transaminases séricas e no colesterol LDL e diminuições no colesterol HDL durante o período em que os doentes não receberam tratamento com sebelipase alfa.

#### Estudo LAL-CL06

O estudo LAL-CL06 foi um estudo multicêntrico aberto em 31 doentes pediátricos e adultos com deficiência de LAL, o qual foi concebido para incluir doentes que pudessem ser não elegíveis para estudos clínicos anteriores devido à idade, progressão da doença, tratamento prévio por transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante hepático, manifestações de doenças menos comuns, ou características da doença que impediam a participação num estudo controlado por placebo. Pelo menos 4 doentes no estudo deveriam ter entre os 2 e 4 anos de idade. O estudo consistia num período de seleção até 45 dias, um período de tratamento até 96 semanas e um período de tratamento prolongado até 48 semanas (num total de até 144 semanas de tratamento). A duração mediana da exposição à sebelipase alfa foi de 33 meses (intervalo: 14 a 33,5 meses).

Vinte e oito dos 31 doentes completaram o período de tratamento de 96 semanas (1 doente descontinuou o tratamento na semana 61 devido a retirada do consentimento, 1 doente na semana 64 devido a gravidez e 1 doente na semana 76 devido a transição para um tratamento disponível no mercado). Vinte e cinco dos 28 doentes que completaram o período de tratamento de 96 semanas continuaram a receber tratamento com sebelipase alfa durante o período de tratamento prolongado. Os 31 doentes receberam sebelipase alfa com uma dose inicial de 1 mg/kg qow. Treze dos 31 doentes receberam aumentos progressivos da dose, conforme permitido pelo protocolo de estudo. Onze destes 13 doentes tiveram um aumento inicial da dose de 1 mg/kg qow para 3 mg/kg qow, e 4 destes doentes receberam um aumento adicional da dose para 3 mg/kg uma vez por semana.

As transaminases séricas (ALT/AST) estavam elevadas na linha de base em aproximadamente 75% dos doentes, e cerca de metade dos doentes tinham níveis > 1,5 x LSN. As reduções nas ALT e AST foram evidentes na semana 4 e mantiveram-se durante o tratamento prolongado com sebelipase alfa, com alterações médias da linha de base até a semana 144 de -40,3 U/l (-32,0%) e de -42,2 U/l (34,2%), respetivamente.

Observaram-se aumentos transitórios no colesterol total, não HDL-C e LDL-C pouco depois do início do tratamento (semana 4); posteriormente, os níveis baixaram para valores inferiores à linha de base aquando da avaliação seguinte na semana 8. Esta observação é consistente com a mobilização de substratos lipídicos acumulados a partir dos tecidos afetados e foi observada em estudos clínicos anteriores com a sebelipase alfa. A continuação da terapêutica prolongada com sebelipase alfa produziu uma melhoria no perfil lipídico do soro, com alterações médias da linha de base até à semana 144 no LDL-C, triglicéridos e não HDL-C de -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl e -63,7 mg/dl, respetivamente, e alterações percentuais médias de -31,2%, -19,1% e -30,3%, respetivamente. Observou-se um aumento dos níveis de HDL-C, com um aumento médio de 10,2 mg/dl da linha de base até à semana 144 e um aumento percentual médio de 39,7%.

#### Dados de biopsia hepática na população pediátrica e adulta

A biopsia hepática é o padrão aceite para a avaliação histológica da atividade da doença hepática e fibrose, apesar de limitações como a variabilidade das amostras, potenciais complicações de uma técnica invasiva e classificação subjetiva.

As biopsias hepáticas de 59 doentes incluídos nos estudos LAL-CL02 e LAL-CL06 foram avaliadas por um patologista independente, numa unidade central, sem conhecimento do momento de avaliação e tratamento atribuído. Todas as biopsias foram avaliadas de forma semiquantitativa quanto às características histológicas, tais como a escala de fibrose de Ishak, inflamação portal, inflamação lobular, esteatose macrovesicular e esteatose microvesicular. Utilizou-se morfometria assistida por computador para quantificar a percentagem de esteatose, células fibrogénicas, colagénio e macrófagos.

As biopsias hepáticas foram avaliadas segundo a escala de fibrose de Ishak em 59 doentes na linha de base e em 38 doentes no Mês 12 (ou seja, após 12 meses de exposição à sebelipase alfa). Trinta e seis doentes tinham classificações Ishak tanto na linha de base como no Mês 12.

Na linha de base, 3 dos 59 doentes (5%) tinham uma classificação de 0 (sem fibrose) na escala de Ishak e 15 (25%) doentes tinham uma classificação de 6 na escala de Ishak, indicando cirrose estabelecida ou avançada. A classificação na escala de Ishak melhorou no Mês 12, com 9 de 38 doentes (24%) com classificação de 0 na escala de Ishak e 7 doentes (18%) com classificação de 6 na escala de Ishak. No total, em 31 de 36 doentes (86,1%), a classificação na escala de Ishak melhorou ou não progrediu no Mês 12. Em 10 doentes (28%), observou-se uma redução  $\geq 2$  pontos na classificação da escala de Ishak desde a linha de base até ao Mês 12, incluindo alterações do grau 2 para o grau 0, do grau 3 para os graus 1 e 0, do grau 5 para o grau 0 (redução  $> 3$  pontos), e do grau 6 para os graus 4 e 3. Globalmente, estes 10 doentes com uma redução  $\geq 2$  pontos na classificação da escala de Ishak também apresentaram melhorias substanciais noutras avaliações relacionadas com o estudo, tais como uma redução da ALT, LDL-C, HDL-C, e não-HDL-C durante o mesmo período de tempo.

Com base nos critérios de elegibilidade, esperava-se que os doentes do estudo LAL-CL06 apresentassem geralmente um nível mais elevado de cirrose e doença intratável do que os doentes do estudo LAL-CL02, devido a doença hepática mais avançada na linha de base. Os resultados da biopsia hepática nos estudos LAL-CL02 e LAL-CL06 foram consistentes entre si. Na linha de base de ambos os estudos, a maioria dos doentes apresentava esteatose microvesicular (57 de 59; 97%), incluindo 45 de 59 doentes (76%) com uma classificação de 4 (escala de 0 a 4, com grave definido como 4 e equivalente a  $> 66\%$  de envolvimento/substituição de hepatócitos), como esperado na doença subjacente. No mês 12, a percentagem de doentes com esteatose microvesicular grave diminuiu, com 17 de 38 doentes (45%) com  $> 66\%$  de envolvimento/substituição de hepatócitos (classificação de 4).

#### População pediátrica

Oitenta e oito de 125 doentes (70%) que receberam sebelipase alfa durante os estudos clínicos pertenciam à faixa etária pediátrica e adolescente (1 mês até aos 18 anos) aquando da primeira dose. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8 e 5.1.

#### Registo da deficiência de LAL

Os profissionais médicos ou de saúde são encorajados a participar e inscrever os doentes diagnosticados com deficiência de LAL no registo da deficiência de LAL.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da sebelipase alfa em crianças e adultos foi determinada utilizando uma análise farmacocinética da população de 102 doentes com deficiência de LAL que receberam perfusões intravenosas de sebelipase alfa em 4 estudos clínicos: LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 e LAL-CL06 (Tabela 4).

Os parâmetros farmacocinéticos e de exposição previstos da sebelipase alfa em ensaios clínicos estão apresentados por faixa etária na Tabela 4.

**Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos e de exposição médios (DP) após a administração repetida de 10 mg/kg de sebelipase alfa em doentes com deficiência de LAL por faixa etária**

Parâmetro	< 4 anos de idade (N = 5)	4 a < 12 anos de idade (N = 32)	12 a < 18 anos de idade (N = 34)	$\geq 18$ anos de idade (N = 31)
CL (l/h)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/h)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V <sub>c</sub> (l)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V <sub>ss</sub> (l)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)

$t_{1/2\beta}$ (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC <sub>ss</sub> (ng × h/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C <sub>max,ss</sub> (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Nota: Estimativas derivadas dos dados dos estudos LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 e LAL-CL06.

AUC<sub>ss</sub> = área sob a curva da concentração sérica-tempo no estado estacionário; CL = depuração; C<sub>max,ss</sub> = concentração sérica máxima observada no estado estacionário; PK = farmacocinética(s); Q = depuração periférica;  $t_{1/2\beta}$  = semivida de eliminação terminal; V<sub>c</sub> = volume de distribuição central; V<sub>ss</sub> = volume de distribuição no estado estacionário

### Linearidade/não linearidade

Não é possível concluir-se sobre a linearidade da farmacocinética da sebelipase alfa devido à existência de dados limitados com exposições superiores. Não se observa qualquer acumulação de fármaco após a administração de 1 mg/kg ou 3 mg/kg de duas em duas semanas, embora as observações da acumulação de fármaco no regime de 3 mg/kg de duas em duas semanas se baseiem num número limitado de doentes. Com base na depuração relativamente rápida do fármaco, não é esperada uma acumulação após a administração uma vez por semana.

### Populações especiais

Durante a análise de covariáveis do modelo de farmacocinética da população para a sebelipase alfa, constatou-se que a idade, o sexo e a maturação enzimática não tinham uma influência significativa na CL (depuração do fármaco) e no V<sub>c</sub> (volume de distribuição central) da sebelipase alfa. O peso corporal e a área da superfície corporal são covariáveis significativas na CL. A sebelipase alfa não foi investigada em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

As informações sobre a farmacocinética da sebelipase alfa em grupos étnicos não caucasianos são limitadas.

A sebelipase alfa é uma proteína e prevê-se que seja metabolicamente degradada através de hidrólise péptica. Consequentemente, não se prevê que a função hepática comprometida afete a farmacocinética da sebelipase alfa. Para os doentes com compromisso hepático grave existe falta de dados.

A eliminação renal da sebelipase alfa é considerada uma via menor para a depuração. Para os doentes com compromisso renal existe falta de dados.

### Imunogenicidade

Tal como todas as proteínas terapêuticas, existe potencial de desenvolvimento de imunogenicidade (ver secção 4.8).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para os seres humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida em ratos e macacos ou fertilidade, desenvolvimento embrio-fetal e peri e pós-natal em ratos e coelhos. Estudos de toxicidade crónica em macacos cinomolgos juvenis não revelaram toxicidade em doses até 3 vezes superiores à dose recomendada em lactentes e 10 vezes superiores à dose recomendada em adultos/crianças. Não se observaram resultados adversos nos estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos em doses até pelo menos 10 vezes superiores à dose recomendada para adultos/crianças e nos estudos de fertilidade e desenvolvimento peri e pós-natal em ratos em doses até 10 vezes superiores à dose recomendada para adultos/crianças.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagénico e carcinogénico da sebelipase alfa.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Citrato de sódio  
Ácido cítrico monohidratado  
Albumina sérica humana  
Água para preparações injetáveis

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

Frascos para injetáveis não abertos: 2 anos.

Após diluição: A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada até 24 horas entre 2 °C e 8 °C ou até 12 horas abaixo de 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder 24 horas entre 2 °C e 8 °C ou até 12 horas abaixo de 25 °C, a menos que a diluição tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a diluição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro transparente (Tipo I) com rolha de borracha butílica siliconada e selo de alumínio com tampa de abertura fácil de plástico, contendo 10 ml de concentrado.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Cada frasco para injetáveis de KANUMA destina-se a uma única utilização. KANUMA tem de ser diluído com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), utilizando técnica asséptica. A solução diluída deve ser administrada aos doentes utilizando um kit de perfusão de baixa ligação às proteínas equipado com um filtro de 0,2 µm em linha de baixa ligação às proteínas, com uma área de superfície superior a 4,5 cm<sup>2</sup> conforme disponível para evitar a oclusão do filtro.

### Preparação da perfusão de sebelipase alfa

KANUMA deve ser preparado e utilizado de acordo com os seguintes passos. Deve utilizar-se uma técnica asséptica.

- a. O número de frascos para injetáveis a diluir para perfusão deve ser determinado com base no peso do doente e na dose prescrita.
- b. Recomenda-se aguardar que os frascos para injetáveis de KANUMA atinjam uma temperatura entre 15 °C e 25 °C antes da diluição para minimizar o potencial de formação de partículas da proteína sebelipase alfa na solução. Os frascos para injetáveis não devem ficar fora do frigorífico

mais de 24 horas antes da diluição para perfusão. Os frascos para injetáveis não devem ser congelados, aquecidos ou colocados no micro-ondas e devem ser protegidos da luz.

- c. Os frascos para injetáveis não devem ser agitados. Antes da diluição, o concentrado nos frascos para injetáveis deve ser inspecionado visualmente; o concentrado deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente colorido (amarelo). Devido à natureza proteica do medicamento, poderão encontrar-se partículas ligeiras (por exemplo, fibras translúcidas finas) no concentrado contido nos frascos para injetáveis, o que é aceitável para utilização.
- d. Não utilizar se o concentrado estiver turvo ou se contiver partículas estranhas.
- e. Até 10 ml de concentrado devem ser retirados lentamente de cada frasco para injetáveis e diluídos com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Ver Tabela 5 para os volumes totais de perfusão recomendados por intervalo de peso. A solução deve ser cuidadosamente misturada e não deve ser agitada.



**Tabela 5: Volumes de perfusão recomendados\***

<b>Intervalo de peso (kg)</b>	<b>Dose de 1 mg/kg</b>	<b>Dose de 3 mg/kg</b>	<b>Dose de 5 mg/kg**</b>
	<b>Volume total de perfusão (ml)</b>	<b>Volume total de perfusão (ml)</b>	<b>Volume total de perfusão (ml)</b>
1-2.9	4	8	12
3-5.9	6	12	20
6-10.9	10	25	50
11-24.9	25	50	150
25-49.9	50	100	250
50-99.9	100	250	500
100-120.9	250	500	600

\* O volume de perfusão deve basear-se na dose prescrita e deve ser preparado até uma concentração final de sebelipase alfa de 0,1-1,5 mg/ml.

\*\* Para doentes com manifestação de deficiência de LAL nos primeiros 6 meses de vida que não atingiram uma resposta clínica ótima com uma dose de 3 mg/kg.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1033/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 28 de agosto de 2015

Data da última renovação: 23 de abril de 2020

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E  
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15  
D15 R925  
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E  
UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

#### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Kanuma em cada Estado-membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar o conteúdo e o formato do material educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O material educacional destina-se a encorajar os profissionais de saúde a inscreverem doentes no registo prospetivo da doença e dos resultados clínicos de doentes com Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal (LAL) para monitorizar a eficácia e a segurança de Kanuma (Registo da Deficiência de LAL), no que diz respeito em particular às reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, e ao desenvolvimento de anticorpos antifármaco (AAF) com impacto na resposta ao fármaco.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-membro onde Kanuma é comercializado, todos os profissionais de saúde que se espera virem a utilizar Kanuma tenham acesso ao material educacional. O material educacional para médicos deve conter:

- Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde

O guia para profissionais de saúde deverá conter os seguintes elementos essenciais:

- Aviso e precauções sobre o risco de hipersensibilidade incluindo anafilaxia ou desenvolvimento de AAF, no que diz respeito em particular aos sintomas, ao tempo até ao aparecimento e à gravidade.
- Informação sobre como controlar doentes com reações de hipersensibilidade graves incluindo anafilaxia.
- Pormenores sobre como monitorizar a potencial formação de AAF após o início do tratamento com Kanuma, em particular nos doentes a receber Kanuma que apresentam reações de hipersensibilidade clinicamente importantes ou perda potencial de resposta clínica.
- Informação aos profissionais de saúde de que é da responsabilidade do Titular da AIM fornecer o teste para a monitorização de doentes positivos aos AAF, incluindo as modalidades para solicitar o teste.
- Informação sobre o Registo da Deficiência de LAL em curso, incluindo a importância de inscrever doentes, mesmo os que não são tratados com Kanuma, e as modalidades de participação.

#### **• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
<p>Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Registo da Deficiência de LAL: registo prospetivo, não intervencional e multicêntrico da doença e dos resultados clínicos de doentes com Deficiência de Lipase Ácida Lisossomal para compreender melhor a doença, a sua progressão e qualquer complicação associada, e para avaliar a eficácia (normalização da função hepática) e a segurança a longo prazo de Kanuma (em particular reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, e desenvolvimento de anticorpos antifármaco com potencial impacto na resposta ao fármaco) de acordo com o protocolo acordado.</p>	<p>Relatórios intercalares esperados a cada dois anos</p> <p>Relatório final do estudo esperado em janeiro de 2027</p>

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KANUMA 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
sebelipase alfa

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml de concentrado contém 2 mg de sebelipase alfa. Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de sebelipase alfa em 10 ml de solução.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Citrato de sódio

Ácido cítrico monohidratado

Albumina sérica humana

Água para preparações injetáveis

Ver o folheto informativo para mais informações

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 10 ml

20 mg/10 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após diluição.

Não agitar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1033/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC {número}  
SN {número}  
NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS DE 10 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

KANUMA 2 mg/ml concentrado estéril  
sebelipase alfa  
Via IV após diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

20 mg/10 ml

**6. OUTROS**

Conservar no frigorífico  
Não congelar.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### KANUMA 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão sebelipase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que você ou o seu filho tenham. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é KANUMA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KANUMA
3. Como é administrado KANUMA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar KANUMA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é KANUMA e para que é utilizado

KANUMA contém a substância ativa sebelipase alfa. A sebelipase alfa é semelhante à enzima natural lipase ácida lisossomal (LAL), que o organismo utiliza para decompor as gorduras. É utilizada para tratar doentes de todas as idades com deficiência de lipase ácida lisossomal (deficiência de LAL).

A deficiência de LAL é uma doença genética que conduz a danos no fígado, colesterol elevado no sangue e outras complicações devido à acumulação de certos tipos de gorduras (ésteres do colesterol e triglicéridos).

#### Como funciona o KANUMA

Este medicamento é uma terapêutica de substituição enzimática. Tal significa que substitui a enzima LAL que está em falta ou é deficiente nos doentes com deficiência de LAL. Este medicamento funciona diminuindo a acumulação de gordura que causa complicações médicas, incluindo deficiências de crescimento, danos no fígado e complicações cardíacas. Melhora também os níveis de gorduras no sangue, incluindo LDL elevado (colesterol mau) e triglicéridos.

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado KANUMA

##### Não lhe pode ser administrado KANUMA

- Se você ou o seu filho já tiveram reações alérgicas potencialmente fatais à sebelipase alfa que não possam ser controladas quando você ou o seu filho receberem novamente o medicamento, ou a ovo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### Advertências e precauções

- Se forem tratados com KANUMA, você ou o seu filho poderão ter um efeito indesejável enquanto lhes está a ser administrado o medicamento ou durante as horas após a perfusão (ver secção 4). Tal é conhecido como uma reação à perfusão (administração gota-a-gota) que por vezes pode ser grave e pode incluir uma reação alérgica, que pode pôr a vida em risco e

necessitar de tratamento médico. A primeira vez que Kanuma é administrado a si ou ao seu filho, deve ser observado por um profissional de saúde durante 1 hora para despistar quaisquer sinais de uma reação à perfusão. **Se você ou o seu filho tiverem uma reação grave à perfusão como esta, procure imediatamente assistência médica.** Se você ou o seu filho tiverem uma reação à perfusão poderão ser-lhes administrados medicamentos adicionais para tratar ou ajudar a prevenir reações futuras. Estes medicamentos poderão incluir antialérgicos, medicamentos para reduzir a febre e/ou corticosteroides (um tipo de medicamento anti-inflamatório). Se a reação à perfusão for grave, o seu médico poderá parar a perfusão de KANUMA e começar a administrar a si ou ao seu filho o tratamento médico apropriado.

- Durante o tratamento, pode ocorrer o desenvolvimento de proteínas contra KANUMA no sangue, também chamadas anticorpos antifármaco. Fale com o seu médico se a eficácia de KANUMA diminuir.
- Este medicamento pode conter proteínas de ovo. Se você ou o seu filho tiverem alergia ao ovo ou antecedentes de alergias a ovos, informe o seu médico ou enfermeiro (ver **Não lhe pode ser administrado KANUMA**).

### **Outros medicamentos e KANUMA**

Informe o seu médico se você ou o seu filho estiverem a utilizar, tiverem utilizado recentemente ou se vierem a utilizar outros medicamentos.

### **Gravidez**

A quantidade de dados sobre a utilização de sebelipase alfa em mulheres grávidas é inexistente. Como medida de precaução, não lhe deve ser administrado KANUMA se estiver grávida.

### **Amamentação**

Não se sabe se a sebelipase alfa passa para o leite humano. Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deve parar a amamentação ou se deve parar de tomar KANUMA, tendo em conta o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de KANUMA para a mãe.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

KANUMA pode ter um efeito reduzido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os efeitos adversos da sebelipase alfa incluem tonturas, as quais podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **KANUMA contém sódio**

Este medicamento, quando diluído com uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para administração intravenosa, contém 33 mg de sódio (o componente principal do sal de cozinha/mesa) na dose recomendada. Isto é equivalente a 1,7% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Informe o seu médico se você ou o seu filho estão a fazer uma dieta com ingestão controlada de sódio.

## **3. Como é administrado KANUMA**

A dose que você ou o seu filho recebem é baseada no seu peso corporal ou no peso corporal do seu filho.

### **Lactentes (< 6 meses de idade)**

Para os doentes que apresentam sinais e sintomas da doença em lactentes, a dose inicial recomendada é de 1 mg/kg ou 3 mg/kg uma vez por semana. Poderão considerar-se ajustes da dose com base na resposta do seu filho ao tratamento.

### **Crianças e adultos**

A dose recomendada é de 1 mg por kg de peso corporal, uma vez em semanas alternadas, através de um gota-a-gota numa veia. Os ajustes posológicos poderão ser considerados com base na resposta que você ou o seu filhotêm ao tratamento.

Cada perfusão durará aproximadamente 1 a 2 horas. Você ou o seu filho poderão ser monitorizados pelo médico ou enfermeiro durante uma hora adicional após a perfusão. KANUMA deverá ser iniciado numa idade o mais precoce possível e destina-se a ser utilizado por um período prolongado.

O seu médico ou enfermeiro irá administrar KANUMA a si ou ao seu filho por perfusão (gota a gota) numa veia. O medicamento será diluído antes de ser administrado a si ou ao seu filho.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis foram observados enquanto o medicamento estava a ser administrado aos doentes ou pouco depois (reações à perfusão). Os efeitos indesejáveis mais graves poderão incluir uma reação alérgica (observados com muita frequência [podem afetar mais de 1 em 10 pessoas] em lactentes com menos de 6 meses de idade ou com frequência [podem afetar até 1 em 10 pessoas] em crianças e adultos) com sintomas que incluem dificuldade em respirar, respiração rápida, batimento do coração rápido, desconforto no peito, inchaço ligeiro das pálpebras, olhos vermelhos, corrimento nasal, rubor, urticária, comichão, diarreia, palidez, pieira, níveis baixos de oxigénio no sangue, vermelhidão da pele e irritabilidade. **Se você ou o seu filho tiverem sintomas como estes, procure imediatamente assistência médica.** Se você ou o seu filho tiverem uma reação à perfusão poderão ser-lhes administrados medicamentos adicionais para tratar ou ajudar a prevenir reações futuras. Se a reação à perfusão for grave, o seu médico poderá parar a perfusão de KANUMA na veia e começar a administrar um tratamento médico apropriado.

#### **Os efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas) notificados em lactentes (1 a 6 meses de idade) são:**

Hipersensibilidade (irritabilidade, agitação, vômitos, urticária, eczema, comichão, palidez e hipersensibilidade aos medicamentos), reações alérgicas graves (reações anafiláticas)

Inchaço das pálpebras

Batimento rápido do coração

Dificuldade em respirar

Diarreia, vômitos

Erupção na pele, erupção na pele saliente

Febre

Diminuição do oxigénio no sangue, aumento da tensão arterial, respiração rápida, desenvolvimento de proteínas no sangue

#### **Os efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas) notificados em crianças e adolescentes (4 aos 18 anos de idade) e adultos são:**

Hipersensibilidade (arrepios, eczema, inchaço da laringe, náuseas, comichão e urticária)

Tonturas

Dores de estômago, diarreia

Cansaço, febre

#### **Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) notificados em crianças e adolescentes (4 aos 18 anos de idade) e adultos são:**

Reação alérgica grave (reação anafilática)

Batimento rápido do coração

Vermelhidão da pele, tensão arterial baixa

Falta de ar

Inchaço do estômago

Erupção, pele vermelha inchada  
Desconforto no peito, reação no local de perfusão

A frequência, tipo e gravidade das reações adversas nas crianças são semelhantes aos dos adultos.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se você ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar KANUMA**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar. Não agitar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para as soluções diluídas, recomenda-se a utilização imediata. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução diluída poderá ser conservada até 24 horas entre 2 °C e 8 °C ou até 12 horas abaixo de 25 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de KANUMA**

- A substância ativa é sebelipase alfa. Cada ml de concentrado contém 2 mg de sebelipase alfa. Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de sebelipase alfa em 10 ml.
- Os outros componentes são citrato de sódio (ver secção 2 em ‘KANUMA contém sódio’), ácido cítrico monohidratado, albumina sérica humana e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de KANUMA e conteúdo da embalagem**

KANUMA é fornecido sob a forma de concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril). É uma solução transparente a ligeiramente opalescente e incolor a ligeiramente colorida.

Apresentações: 1 frasco para injetáveis contendo 10 ml de concentrado.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

#### Fabricante:

Almac Pharma Services  
Seagoe Industrial Estate



Craigavon BT63 5UA  
Reino Unido

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

-----  
A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Cada frasco para injetáveis de KANUMA destina-se a uma única utilização. KANUMA tem de ser diluído com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), utilizando técnica asséptica. A solução diluída deve ser administrada aos doentes utilizando um kit de perfusão de baixa ligação às proteínas equipado com um filtro de 0,2 µm em linha de baixa ligação às proteínas, com uma área de superfície superior a 4,5 cm<sup>2</sup> conforme disponível para evitar a oclusão do filtro.

**Preparação da perfusão de sebelipase alfa**

KANUMA deve ser preparado e utilizado de acordo com os seguintes passos. Deve utilizar-se uma técnica asséptica.

- O número de frascos para injetáveis a diluir para perfusão deve ser determinado com base no peso do doente e na dose prescrita.
- Recomenda-se aguardar que os frascos para injetáveis de KANUMA atinjam uma temperatura entre 15 °C e 25 °C antes da diluição para minimizar o potencial de formação de partículas da proteína sebelipase alfa na solução. Os frascos para injetáveis não devem ficar fora do frigorífico mais de 24 horas antes da diluição para perfusão. Os frascos para injetáveis não devem ser congelados, aquecidos ou colocados no micro-ondas e devem ser protegidos da luz.
- Os frascos para injetáveis não devem ser agitados. Antes da diluição, o concentrado nos frascos para injetáveis deve ser inspecionado visualmente; o concentrado deve ser transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente colorido (amarelo). Devido à natureza proteica do medicamento, poderão encontrar-se partículas ligeiras (por exemplo, fibras translúcidas finas) no concentrado contido nos frascos para injetáveis, o que é aceitável para utilização.

- d. Não utilizar se o concentrado estiver turvo ou se contiver partículas estranhas.
- e. Até 10 ml de concentrado devem ser retirados lentamente de cada frasco para injetáveis e diluídos com solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Ver Tabela 1 para os volumes totais de perfusão recomendados por intervalo de peso. A solução deve ser cuidadosamente misturada e não deve ser agitada.

**Tabela 1: Volumes de perfusão recomendados\***

<b>Intervalo de peso (kg)</b>	<b>Dose de 1 mg/kg</b>	<b>Dose de 3 mg/kg</b>	<b>Dose de 5 mg/kg**</b>
	<b>Volume total de perfusão (ml)</b>	<b>Volume total de perfusão (ml)</b>	<b>Volume total de perfusão (ml)</b>
1-2.9	4	8	12
3-5.9	6	12	20
6-10.9	10	25	50
11-24.9	25	50	150
25-49.9	50	100	250
50-99.9	100	250	500
100-120.9	250	500	600

\* O volume de perfusão deve basear-se na dose prescrita e deve ser preparado até uma concentração final de sebelipase alfa de 0,1-1,5 mg/ml.

\*\* Para doentes com manifestação de deficiência de LAL nos primeiros 6 meses de vida que não atingiram uma resposta clínica ótima com uma dose de 3 mg/kg.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.