

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KANUMA 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține sebelipase alfa* 2 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține sebelipase alfa 20 mg.

*produsă în albușul de ou de *Gallus transgenic* prin tehnologie ADN recombinant (ADNr).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 33 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor colorată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

KANUMA este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu deficit de lipază acidă lizozomală (LAL) de toate vârstele.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu KANUMA trebuie supravegheat de un profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în îngrijirea pacienților cu deficit LAL, alte tulburări metabolice sau boli hepatice cronice. KANUMA trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății calificat corespunzător, care poate aborda terapeutic urgențele medicale.

Doze

Este importantă inițierea tratamentului cât mai curând posibil după diagnosticarea deficitului LAL.

Pentru instrucțiuni cu privire la măsurile de prevenire și monitorizare a reacțiilor de hipersensibilitate, vezi pct. 4.4. În urma apariției unei reacții de hipersensibilitate, trebuie luat în considerare un tratament prealabil adecvat, în conformitate cu tratamentul standard (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu deficit LAL cu progresie rapidă care se prezintă în decursul primelor 6 luni de viață

Doza inițială recomandată la sugarii (cu vârsta < 6 luni) care prezintă deficit LAL cu progresie rapidă este fie de 1 mg/kg, fie de 3 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, în

funcție de starea clinică a pacientului. Trebuie luată în considerare o doză inițială crescută de 3 mg/kg în funcție de severitatea bolii și progresia rapidă a bolii.

Trebuie luate în considerare creșteri ale dozei pe baza răspunsului suboptim la criteriile clinice și biochimice inclusiv, de exemplu, creștere defectuoasă (în special, circumferința mediană a brațului, CMB), afectare a parametrilor biochimici (de exemplu, transaminaze hepatice, feritină, proteina C reactivă și parametri de coagulare), persistența sau agravarea organomegaliei, creșterea frecvenței infecțiilor intercurrente și agravarea persistentă a altor simptome (de exemplu, simptomele gastrointestinale):

- trebuie luată în considerare o creștere a dozei la 3 mg/kg în cazul unui răspuns clinic suboptim;
- trebuie luată în considerare o creștere suplimentară a dozei la maximum 5 mg/kg în cazul unui răspuns clinic suboptim persistent.

Ajustări suplimentare ale dozei, precum o reducere a dozei sau o prelungire a intervalului de administrare a dozelor, se pot face de la caz la caz, pe baza atingerii și menținerii obiectivelor terapeutice. Studiile clinice au evaluat doze variind de la 0,35 la 5 mg/kg o dată pe săptămână, unui pacient administrându-i-se o doză mai mare, de 7,5 mg/kg o dată pe săptămână. Nu au fost studiate doze mai mari de 7,5 mg/kg.

Pacienți copii și adolescenți și adulți cu deficit LAL

Doza recomandată la copiii și adulții care nu prezintă deficit LAL cu progresie rapidă până la vârsta de 6 luni este de 1 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă o dată la două săptămâni. Trebuie luată în considerare creșterea dozei la 3 mg/kg o dată la două săptămâni, în funcție de răspunsul suboptim la criteriile clinice biochimice, inclusiv, de exemplu, creștere defectuoasă, persistența sau afectarea parametrilor biochimici, de exemplu, parametri ai afectării hepatice (ALT, AST), parametri ai metabolismului lipidic (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, trigliceride), persistența sau agravarea organomegaliei și agravarea persistentă a altor simptome (de exemplu, simptomele gastrointestinale).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, pe baza cunoștințelor actuale despre farmacocinetica și farmacodinamica sebelipase alfa (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică, pe baza cunoștințelor actuale despre farmacocinetica și farmacodinamica sebelipase alfa (vezi pct. 5.2).

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Siguranța și eficacitatea sebelipase alfa la pacienții cu vârsta peste 65 ani nu au fost evaluate și nu se pot face recomandări privind o schemă terapeutică specifică pentru acești pacienți (vezi pct. 5.1).

Pacienți supraponderali

Siguranța și eficacitatea sebelipase alfa la pacienții supraponderali nu au fost evaluate în detaliu și, de aceea, nu se pot face în prezent recomandări privind o schemă terapeutică specifică pentru acești pacienți.

Copii și adolescenți

Administrarea sebelipase alfa la sugarii cu insuficiență multiplă de organ confirmată se va face conform recomandărilor medicului curant.

Mod de administrare

KANUMA se administrează numai pe cale intravenoasă (i.v.).

Volumul total al perfuziei trebuie administrat într-un interval de aproximativ 2 ore. După ce este stabilită tolerabilitatea pacientului, poate fi luată în considerare o durată de administrare a perfuziei de

1 oră pentru acei pacienți cărora li se administrează doza de 1mg/kg. (Pentru volumele de perfuzie recomandate, vezi pct. 6.6.) Perioada de perfuzare poate fi prelungită în cazul creșterii dozei.

KANUMA trebuie administrat printr-un filtru de 0,2 μm (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate care pune în pericol viața (reacție anafilactică) la substanța activă în cazul eșecului tentativelor de reluare a administrării sau la ouă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

S-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, la pacienții tratați cu sebelipase alfa; vezi pct. 4.8. Prin urmare, trebuie să fie imediat disponibilă asistență medicală adecvată atunci când se administrează sebelipase alfa. În cazul apariției reacțiilor severe, perfuzia cu sebelipase alfa trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical adecvat. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile re-administrării sebelipase alfa în urma unei reacții severe.

După prima perfuzie cu sebelipase alfa, inclusiv prima perfuzie după o creștere a dozei, pacienții trebuie ținuti sub observație timp de 1 oră, pentru monitorizarea oricăror semne sau simptome de anafilaxie sau reacție severă de hipersensibilitate.

Măsurile recomandate în cazul reacțiilor de hipersensibilitate pot include întreruperea temporară a perfuziei, scăderea vitezei de perfuzare și/sau tratamentul cu antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi. Pentru pacienții care au prezentat reacții alergice în timpul perfuziei, se recomandă prudență la re-administrare. În cazul în care este întreruptă, perfuzia poate fi reluată cu o viteză mai scăzută, crescându-se apoi viteza treptat, în funcție de gradul de tolerabilitate. Tratamentul prealabil cu antipiretice și/sau antihistaminice poate preveni reacțiile ulterioare în cazurile care au necesitat tratament simptomatic.

În cazurile de reacții severe la perfuzie și în cazurile în care efectul este absent sau în cazul pierderii efectului, se recomandă testarea pacienților pentru prezența anticorpilor.

Acest medicament poate conține urme de proteine din ou. Pacienții cu alergii cunoscute la ou au fost excluși din studiile clinice (vezi pct. 4.3).

Imunogenitate

Ca și în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențial de imunogenitate. În cadrul programului clinic cu sebelipase alfa, pacienții au fost testați ca măsură de rutină în ceea ce privește anticorpii anti-medicament (AAM) anti-sebelipase alfa, pentru a stabili potențialul de imunogenitate pe care îl are sebelipase alfa. Pacienții care au avut rezultat pozitiv la testele AAM au fost testați și în ceea ce privește activitatea inhibitorie a anticorpilor. În cadrul studiilor clinice, prezența activității inhibitorii a fost detectată în unele momente ulterioare intrării în studiu (vezi pct. 4.8). În general, nu se pot trage concluzii privind relația dintre dezvoltarea de AAM/ACn și reacțiile de hipersensibilitate asociate sau răspunsul clinic suboptim.

În cadrul studiilor clinice, 3 pacienți homozigoți pentru deleția care afectează ambele alele ale genelor lipazei A, acidul lipozomal [LIPA] și 25-hidroxilaza colesterolului, au prezentat activitate inhibitorie a anticorpilor asociată cu un răspuns clinic suboptim. Acești pacienți au fost supuși terapiei imunomodulatoare fie ca monoterapie, fie în asociere cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau transplant de măduvă osoasă (TMO), ceea ce a condus la îmbunătățirea răspunsului clinic la sebelipase alfa.

Excipienți

Acest medicament conține 33 mg sodiu per flacon, echivalent cu 1,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Se administrează în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (vezi pct. 6.6). Acest fapt trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Deoarece este o proteină umană recombinantă, este puțin probabil ca sebelipase alfa să fie implicată în interacțiuni medicamentoase mediate de citocromul P450 sau alte interacțiuni medicamentoase.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sebelipase alfa la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea sebelipase alfa în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există date din studii la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă sebelipase alfa se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu sebelipase alfa având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele sebelipase alfa asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat nicio dovadă de afectare a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

KANUMA poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate evenimente adverse de amețeli în legătură cu utilizarea de sebelipase alfa, ceea ce ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule sau a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele descrise mai jos reflectă expunerea la sebelipase alfa la 125 pacienți, la doze variind între 0,35 mg/kg o dată la două săptămâni și 7,5 mg/kg o dată pe săptămână în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 5.1), cu o durată a tratamentului variind între 1 zi și 60,5 luni (5 ani).

La 102 (96,2%) dintre cei 106 copii și adulți înrolați în studiile clinice s-a administrat sebelipase alfa conform unei scheme terapeutice de 1 mg/kg o dată la două săptămâni, cu o durată mediană a expunerii de 33 luni (6, 59 luni). Durata mediană a expunerii pentru cei 19 sugari înrolați în studiile clinice a fost de 35,5 luni (de la 1 zi la 60 luni).

Cele mai grave reacții adverse care au apărut la 4% dintre pacienții din studiile clinice au fost semne și simptome compatibile cu anafilaxia. Semnele și simptomele au inclus disconfort toracic, hiperemie conjunctivală, dispnee, hiperemie, edem palpebral, rinoree, detresă respiratorie severă, tahicardie, tahipnee, iritabilitate, hiperemie facială, prurit, urticarie, stridor, hipoxie, paloare și diaree.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Datele din Tabelul 1 descriu reacțiile adverse raportate la sugari tratați cu sebelipase alfa în studii clinice. Datele din Tabelul 2 descriu reacțiile adverse raportate la copiii și adulții cărora li s-a administrat sebelipase alfa în studii clinice.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacțiile adverse raportate la sugari tratați cu sebelipase alfa (N = 19 pacienți)

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ^a Reacție anafilactică ^b	Foarte frecvente
Tulburări oculare	Edem palpebral	Foarte frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Detresă respiratorie	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Diaree	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Erupții cutanate maculopapulare	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie Hipertermie	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Prezența anticorpilor anti-medicament specifici Temperatură crescută a corpului Saturație în oxigen scăzută Tensiune arterială crescută Frecvență cardiacă crescută Frecvență respiratorie crescută	Foarte frecvente

^a Poate include: iritabilitate, agitație, vărsături, urticarie, eczemă, prurit, paloare și hipersensibilitate la medicament

^b S-a produs la 3 pacienți sugari tratați în cadrul studiilor clinice. Pe baza termenului preferat de „reacție anafilactică” și aplicării criteriilor Sampson pentru a identifica semnele/simptomele compatibile cu anafilaxia.

Tabelul 2: Reacțiile adverse raportate la copii și adulți tratați cu sebelipase alfa (N = 106 pacienți)

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ^b	Foarte frecvente
	Reacție anafilactică ^a	Frecvente

Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Foarte frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie	Frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie Hipotensiune arterială	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale Diaree	Foarte frecvente
	Distensie abdominală	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii Erupții cutanate papulare	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate Pirexie	Foarte frecvente
	Disconfort toracic Reacție la locul perfuziei ^c	Frecvente
Investigații diagnostice	Temperatură crescută a corpului	Frecvente

^a S-a produs la 2 pacienți tratați în cadrul studiilor clinice. Pe baza termenului preferat de „reacție anafilactică” și aplicării criteriilor Sampson pentru a identifica semnele/simptomele compatibile cu anafilaxia.

^b Poate include: frisoane, eczemă, edem laringian, greață, prurit, urticarie.

^c Include: extravazare la locul perfuziei, durere la locul perfuziei și urticarie la locul perfuziei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

Cinci pacienți din 125 (4%) tratați cu sebelipase alfa, inclusiv 3 din 19 sugari (16%) și 2 din 106 copii și adulți (2%), în cadrul studiilor clinice, au prezentat semne și simptome grave compatibile cu anafilaxia la sebelipase alfa. Anafilaxia a apărut în timpul perfuziei, chiar și după 1 an de la inițierea tratamentului.

În studiile clinice, 59 din 125 pacienți (47%) tratați cu sebelipase alfa, inclusiv 13 din 19 sugari (68%) și 46 din 106 copii și adulți (43%), au manifestat cel puțin 1 reacție de hipersensibilitate (selectată folosind un set prestabilit, validat de termeni grupați astfel încât să identifice potențialele reacții de hipersensibilitate). Semnele și simptomele compatibile sau care pot fi asociate cu o reacție de hipersensibilitate și care au apărut la doi sau mai mulți pacienți, au inclus, fără a fi limitate la acestea, dureri abdominale, agitație, bronhospasm, frisoane, diaree, edem palpebral, eczemă, edem facial, hipertensiune arterială, iritabilitate, edem laringian, umflare a buzelor, greață, edem, paloare, prurit, pirexie/creștere a temperaturii corpului, erupții cutanate tranzitorii, tahicardie, urticarie și vărsături. Majoritatea reacțiilor au apărut în timpul perfuziei sau în decurs de 4 ore de la finalizarea perfuziei.

Hiperlipidemie tranzitorie

În concordanță cu mecanismul său de acțiune cunoscut, inițierea tratamentului a fost urmată de observarea unor creșteri asimptomatice ale valorilor colesterolului și trigliceridelor circulante. Aceste creșteri au apărut în general în primele 2 până la 4 săptămâni și s-au ameliorat după alte cel mult 8 săptămâni de tratament. Vezi pct. 5.1.

Imunogenitate

Există potențial de imunogenitate (vezi pct. 4.4). Pacienții au dezvoltat anticorpi anti-medicament (AAM) la sebelipase alfa. Comparativ cu copiii, adolescenții și adulții, o creștere a prezenței pozitivității AAM s-a observat la grupa de pacienți sugari (10/19 pacienți).

Dintre cei 125 pacienți cu deficit LAL înrolați în cadrul studiilor clinice, 19/125 (15,0%) pacienți au avut rezultat pozitiv la testarea anticorpilor anti-medicament (AAM) la un moment dat după începerea tratamentului cu sebelipase alfa (9 pacienți copii, adolescenți și adulți și 10 sugari). În cazul pacienților copii, adolescenți și adulți cu deficit LAL, pozitivitatea AMM a fost tranzitorie și s-au

raportat, în general, titruri scăzute de AAM. Persistența pozitivității AAM a fost observată în cazul tuturor celor 10 sugari și persistența AAM cu titru crescut a fost observată la 3 din 10 sugari. Dintre acești 19 pacienți, 11 (58%) au manifestat, de asemenea, prezența activității inhibitorii a anticorpilor (ACn) la un moment dat după intrarea în studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, dozele de sebelipase alfa evaluate au fost de până la 7,5 mg/kg, cu administrare o dată pe săptămână, fără să fi fost identificate semne sau simptome specifice după administrarea de doze mai mari. Pentru tratamentul reacțiilor adverse, vezi pct. 4.4 și 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, enzime; codul ATC: A16AB14

Deficit de lipază acidă lizozomală (LAL)

Deficitul LAL este o boală rară asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative, care afectează persoanele de la naștere și până la maturitate. Deficitul LAL prezent la sugari este o urgență medicală, cu progresie rapidă a bolii pe o perioadă de mai multe săptămâni, de obicei letal în primele 6 luni de viață. Deficitul LAL este o tulburare autozomal recesivă de depozitare, caracterizată printr-un defect genetic care are ca rezultat o scădere marcată sau completă a activității enzimei lipază acidă lizozomală (LAL).

Activitatea deficitară a enzimei LAL are drept rezultat acumularea la nivelul lizozomilor a esterilor de colesterol și a trigliceridelor într-o varietate de populații celulare, organe și sisteme de organe, printre care hepatocitele și macrofagele. La nivelul ficatului, această acumulare duce la hepatomegalie, creștere a conținutului hepatic de grăsimi, creștere a valorilor serice ale transaminazelor care semnalizează leziuni hepatice cronice și progresie către fibroză, ciroză și complicații ale bolii hepatice în stadiu terminal. La nivelul splinei, deficitul LAL are ca rezultat splenomegalia, anemia și trombocitopenia. Acumularea de lipide în peretele intestinal duce la malabsorbție și deficit de creștere. Dislipidemia este frecventă, cu valori crescute ale colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (colesterol LDL) și trigliceridelor și valori scăzute ale colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mare (colesterol HDL), asociate cu o creștere a conținutului hepatic de grăsimi și creștere a valorilor serice ale transaminazelor. În plus față de boala hepatică, pacienții cu deficit LAL sunt expuși unui risc crescut de boli cardiovasculare și ateroscleroză accelerată.

Mecanism de acțiune

Sebelipase alfa este o lipază acidă lizozomală umană recombinantă (rhLAL).

Sebelipase alfa se leagă la receptorii celulari de suprafață prin glicani exprimați pe proteină, fiind ulterior internalizată în lizozomi. Sebelipase alfa catalizează hidroliza lizozomală a esterilor de colesterol și a trigliceridelor în colesterol liber, glicerol și acizi grași liberi. Substituirea activității enzimei LAL duce la reduceri ale conținutului hepatic de grăsimi și ale valorilor transaminazelor și permite metabolizarea esterilor de colesterol și a trigliceridelor din lizozom, ducând la reducerea valorilor colesterolului LDL și ale colesterolului non-HDL, la reducerea valorilor trigliceridelor și la

creșterea valorilor colesterolului HDL. Ameliorarea creșterii apare ca rezultat al reducerii substratului în intestin.

Studii clinice

Sugari care prezintă deficit LAL

Studiul LAL-CL03

LAL-CL03 a fost un studiu multicentric, deschis, cu un singur grup, efectuat cu sebelipase alfa la 9 pacienți cu vârsta sub 24 luni, cu diagnostic confirmat de deficit LAL și deficit de creștere cu debut înaintea vârstei de 6 luni. Pacienții prezentau, de asemenea, boală hepatică cu progresie rapidă și hepatosplenomegalie severă. Vârsta mediană a pacienților la momentul începerii administrării dozelor a fost de 3 luni (interval 1 până la 6 luni). Durata mediană a expunerii la sebelipase alfa a fost de 55,6 luni per pacient (interval 1 zi până la 60 luni). Pacienții au fost tratați cu sebelipase alfa cu doza de 0,35 mg/kg administrată o dată pe săptămână în primele 2 săptămâni și apoi cu doza de 1 mg/kg administrată o dată pe săptămână. Pe baza răspunsului clinic, creșterea dozei la 3 mg/kg, administrată o dată pe săptămână a avut loc cel mai devreme la 1 lună și cel mai târziu la 20 de luni de la începerea tratamentului cu doza de 1 mg/kg o dată pe săptămână la 6 pacienți. La doi dintre cei 6 pacienți, doza a fost crescută ulterior la 5 mg/kg o dată pe săptămână, după cum permitea protocolul studiului.

Eficacitatea a fost evaluată prin compararea experienței de supraviețuire a pacienților tratați cu sebelipase alfa care au supraviețuit peste vârsta de 12 luni în Studiul LAL-CL03, cu o cohortă istorică de referință de sugari netratați, cu deficit LAL cu caracteristici clinice similare. În studiul LAL-CL03, 6 din 9 sugari tratați cu sebelipase alfa au supraviețuit peste vârsta de 12 luni (67% supraviețuire 12 luni, ÎI 95%: 30% până la 93%). La continuarea tratamentului până la 48 luni de viață, încă 1 pacient a decedat la vârsta de 15 luni. În cohorta istorică de referință, 0 din 21 de pacienți au supraviețuit mai mult de 8 luni de viață (0% supraviețuire la 12 luni, ÎI 95%: 0% până la 16%).

Sebelipase alfa a determinat ameliorarea valorilor alanin-aminotransferazei (ALT)/aspartat-aminotransferazei (AST) (ceea ce a indicat o reducere a afectării hepatice) și a creșterii în greutate; îmbunătățirile au fost observate în primele săptămâni de tratament și s-au menținut până la sfârșitul studiului. De la momentul inițial până în săptămâna 240 (Luna 60), reducerile medii ale valorilor ALT și AST au fost de -43,5 U/l și, respectiv, -45,25 U/l. De la intrarea în studiu până în săptămâna 240, percentila mediei greutății raportate la vârstă s-a îmbunătățit de la 12,74% la 43,17% și concentrațiile medii ale albuminei serice au crescut de la 26,9 g/l la 31,98 g/l. Creșterea dozei la 3 mg/kg, administrată o dată pe săptămână a fost asociată cu ameliorarea suplimentară a creșterii în greutate, limfadenopatiei și a valorilor albuminei serice.

Studiul LAL-CL08

Studiul LAL-CL08 a fost un studiu multicentric, în regim deschis cu sebelipase alfa la 10 sugari cu vârsta ≤ 8 luni și diagnostic confirmat de deficit LAL cu progresie rapidă care necesita intervenție urgentă inclusiv, dar fără limitare, distensie abdominală și hepatomegalie marcată, incapacitate de creștere, tulburări de coagulare, anemie severă și/sau un frate/o soră cu deficit LAL cu progresie rapidă.

Vârsta mediană a pacienților de studiu la data primei perfuzii cu sebelipase alfa a fost de 3 luni (interval: 0,5 până la 4 luni). Opt (80%) pacienți au finalizat studiul. Durata mediană a expunerii a fost de 34 luni (interval: 1 până la 37 luni). S-a considerat încetarea prematură a studiului la doi (20%) pacienți din cauza decesului. La toți cei 10 pacienți s-a administrat o doză inițială de 1 mg/kg o dată pe săptămână. La cei 9 pacienți care au supraviețuit după săptămâna 4 s-a efectuat o creștere a dozei la 3 mg/kg o dată pe săptămână și la 7 dintre acești pacienți s-a efectuat o creștere ulterioară a dozei la 5 mg/kg o dată pe săptămână, după cum permitea protocolul studiului. La un pacient s-a efectuat o creștere suplimentară a dozei la 7,5 mg/kg o dată pe săptămână. În cazul a doi dintre pacienți s-a efectuat o reducere ulterioară a dozei, care a avut loc după reușita procedurilor de transplant; s-a efectuat TMO la un pacient și TCSH la un alt pacient. Procentajele (intervale de încredere [ÎI] 95%) de

pacienți care au supraviețuit până la vârsta de 12, 18, 24 și 36 luni au fost de 90% (55,5%, 99,7%), 80% (44,4%, 97,5%), 80% (44,4%, 97,5%) și, respectiv, 75% (34,9%, 96,8%). Doi pacienți aveau vârsta < 36 luni la momentul finalizării studiului și au fost excluși din analiza supraviețuirii până la 36 luni. Reducerile valorilor AST, gamma glutamiltransferazei (GGT) și bilirubinei totale și creșterile valorilor albuminei serice au fost observate la nivelul populației generale de studiu, cu modificări mediane față de intrarea în studiu la ultima evaluare de -34,5 U/l, -66,67 UI/l, -63,64 μmol/l și, respectiv, 33,33 g/l.

Înălțimea și greutatea au crescut treptat. Modificările mediane față de intrarea în studiu ale scorurilor Z pentru greutatea raportată la înălțime (GRÎ) au reprezentat scăderi până în săptămâna 4. Începând cu săptămâna 24, îmbunătățirile au fost susținute. În săptămâna 144, modificarea mediană (interval) a scorurilor Z pentru GRÎ a fost de 3,07 (-1,0, 5,3) față de intrarea în studiu.

Copii, adolescenți și adulți cu deficit LAL

Studiul LAL-CL02

Studiul LAL-CL02 a fost un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 66 de copii, adolescenți și adulți cu deficit LAL. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra sebelipase alfa în doză de 1 mg/kg (n=36) sau placebo (n=30), la interval de două săptămâni, timp de 20 de săptămâni în perioada dublu-orb. Intervalul mediu de vârstă la randomizare a fost de 16,5 ani, interval 4-58 de ani (36% aveau vârsta < 12 ani și 71% dintre pacienți aveau vârsta < 18 ani). Pentru a intra în studiu, pacienții trebuiau să aibă o valoare a ALT $\geq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSN). La majoritatea pacienților (58%), valorile colesterolului LDL erau > 190 mg/dl la intrarea în studiu, iar 24% dintre pacienții cu valori ale colesterolului LDL > 190 mg/dl erau tratați cu medicamente hipolipemiante. Din cei 32 de pacienți cărora le-a fost efectuată o biopsie hepatică la intrarea în studiu, 100% aveau fibroză și 31% aveau ciroză. Intervalul de vârstă al pacienților cu ciroză confirmată prin biopsie a fost de 4-21 de ani.

Au fost evaluate următoarele criterii finale: normalizarea ALT, scăderea colesterolului LDL, scăderea colesterolului non-HDL, normalizarea AST, scăderea trigliceridelor, creșterea colesterolului HDL, scăderea conținutului hepatic de grăsimi, evaluat prin imagistică prin rezonanță magnetică multi-ecou de tip ecou de gradient (IRM MEGE) și ameliorarea steatozei hepatice măsurată prin morfometrie.

La încheierea perioadei în regim dublu-orb de 20 de săptămâni a studiului, a fost observată o îmbunătățire semnificativă statistic la grupul tratat cu sebelipase alfa, comparativ cu grupul cu administrare de placebo, după cum se arată în Tabelul 3. Reducerea absolută a valorilor medii ale ALT a fost de -57,9 U/l (-53%) la grupul tratat cu sebelipase alfa și de -6,7 U/l (-6%) la grupul la care s-a administrat placebo.

Tabelul 3: Criteriul final principal și criteriile finale secundare de eficacitate în studiul LAL-CL02

Criteriul final	Sebelipase alfa (n=36)	Placebo (n=30)	Valoarea p ^d
Criteriul final principal			
Normalizarea ALT ^a	31%	7%	0,0271
Criteriile finale secundare			
Colesterolul LDL, modificarea procentuală medie față de valoarea inițială	-28%	-6%	< 0,0001
Colesterolul non-HDL, modificarea procentuală medie față de valoarea inițială	-28%	-7%	< 0,0001
Normalizarea AST ^b	42%	3%	0,0003
Trigliceridele, modificarea procentuală medie față de valoarea inițială	-25%	-11%	0,0375

Tabelul 3: Criteriul final principal și criteriile finale secundare de eficacitate în studiul LAL-CL02

Criteriul final	Sebelipase alfa (n=36)	Placebo (n=30)	Valoarea p ^d
Colesterolul HDL, modificarea procentuală medie față de valoarea inițială	20%	-0,3%	< 0,0001
Conținutul hepatic de grăsimi ^c , modificarea procentuală medie față de valoarea inițială	-32%	-4%	< 0,0001

^a Proporția pacienților la care s-a obținut normalizarea, definită ca 34 sau 43 U/l, în funcție de vârstă și sex.

^b Proporția pacienților la care s-a obținut normalizarea, definită ca 34-59 U/l, în funcție de vârstă și sex. Evaluată la pacienții cu valori inițiale anormale (n=36 pentru sebelipase alfa; n=29 pentru placebo).

^c Evaluată la pacienții la care s-a efectuat IRM MEGE (n=32 pentru sebelipase alfa; n=25 pentru placebo).

^d Valorile p provin din testul exact al lui Fisher pentru criteriile finale de normalizare și din testul lui Wilcoxon pentru suma rangurilor, pentru toate celelalte criterii finale.

Biopsii hepatice pereche la momentul inițial și în săptămâna 20 au fost disponibile la un subgrup de pacienți (n=26). Dintre pacienții cu biopsii hepatice pereche, la 63% (10/16) dintre pacienții tratați cu sebelipase alfa s-a obținut o ameliorare a steatozei hepatice (o reducere de cel puțin ≥ 5%) măsurată prin morfometrie, comparativ cu 40% (4/10) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Această diferență nu a fost semnificativă statistic.

Perioada în regim deschis

Pacienții care au participat la Studiul LAL-CL02 au fost eligibili pentru a continua tratamentul în cadrul unei perioade în regim deschis a studiului. 66 de pacienți au intrat în prima perioadă în regim deschis (până la 130 săptămâni) cu administrarea dozei de sebelipase alfa de 1 mg/kg la interval de două săptămâni. La pacienții cărora li s-a administrat sebelipase alfa în timpul perioadei în regim dublu-orb s-au păstrat reducerile valorilor ALT în timpul primelor 20 săptămâni de tratament, fiind observate îmbunătățiri suplimentare ale parametrilor lipidici, inclusiv ale valorilor colesterolului LDL și colesterolului HDL. În perioada în regim deschis, la doisprezece (12) din 66 de pacienți doza a fost crescută până la 3mg/kg, cu administrare la interval de două săptămâni, în funcție de răspunsul clinic.

Pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat valori crescute în mod constant ale transaminazelor plasmatice și valori anormale ale lipidelor plasmatice în timpul perioadei în regim dublu-orb. În concordanță cu ceea ce s-a observat la pacienții tratați cu sebelipase alfa în timpul perioadei în regim dublu-orb, inițierea tratamentului cu sebelipase alfa în timpul perioadei în regim deschis a dus la îmbunătățiri rapide ale valorilor ALT și parametrilor lipidici, inclusiv ale valorilor colesterolului LDL și colesterolului HDL.

Îmbunătățirile concentrațiilor ALT și parametrilor lipidici (concentrațiile de colesterol LDL și colesterol HDL) s-au menținut în timpul perioadei de tratament extins în regim deschis cu durată de până la 256 săptămâni (5 ani), cu o durată medie generală a tratamentului de 42,5 luni.

Studiul LAL-CL01/LAL-CL04

Într-un studiu în regim deschis separat (LAL-CL01/LAL-CL04) efectuat la pacienți adulți cu deficit LAL, îmbunătățirile valorilor serice ale transaminazelor și lipidelor au fost susținute de-a lungul întregii perioade de tratament de 260 săptămâni. Opt din nouă pacienți au trecut de la Studiul LAL-CL01 după 4 săptămâni de tratament (0,35 mg/kg o dată pe săptămână, 1 mg/kg o dată pe săptămână sau 3 mg/kg o dată pe săptămână) la Studiul LAL-CL04 (1 mg/kg o dată la două săptămâni sau 3 mg/kg o dată la două săptămâni), la 5 pacienți administrându-se o doză de 1 mg/kg o dată la două săptămâni și la 3 pacienți administrându-se o doză de 3 mg/kg o dată la două săptămâni. Au fost observate creșteri ale transaminazelor serice și colesterolului LDL și scăderi ale colesterolului HDL pe parcursul perioadei în care pacienții nu luau tratament cu sebelipase alfa.

Studiul LAL-CL06

LAL-CL06 a fost un studiu multicentric, în regim deschis, la 31 copii, adolescenți și adulți cu deficit LAL și a fost conceput pentru a include pacienți care se poate să nu fi fost eligibili pentru studiile clinice anterioare din cauza vârstei, progresiei bolii, tratamentului anterior cu celule stem hematopoietice sau transplant hepatic, manifestărilor mai puțin frecvente ale bolii sau caracteristicilor bolii care au împiedicat participarea într-un studiu controlat cu placebo. Cel puțin 4 pacienți din studiu trebuiau să aibă vârsta cuprinsă între 2 și 4 ani. Studiul a constat dintr-o perioadă de selecție de până la 45 zile, o perioadă de tratament de până la 96 săptămâni și o perioadă de tratament extins de până la 48 săptămâni (pentru o perioadă totală de până la 144 săptămâni de tratament). Durata mediană a expunerii la sebelipase alfa a fost de 33 luni (interval: 14 până la 33,5 luni).

Douăzeci și opt din 31 pacienți au finalizat perioada de tratament cu durata de 96 săptămâni (1 pacient a întrerupt tratamentul în săptămâna 61 ca urmare a retragerii consimțământului, 1 pacient în săptămâna 64 ca urmare a sarcinii și 1 pacient în săptămâna 76 ca urmare a tranziției la terapia disponibilă pe piață). La douăzeci și cinci din 28 pacienți care au finalizat perioada de tratament cu durata de 96 săptămâni s-a continuat administrarea tratamentului cu sebelipase alfa pe parcursul perioadei de tratament extins. La toți cei 31 pacienți s-a administrat sebelipase alfa la o doză inițială de 1 mg/kg, o dată la două săptămâni. La treisprezece din 31 pacienți s-au efectuat creșteri ale dozei, după cum permitea protocolul de studiu. La unsprezece din cei 13 pacienți s-a efectuat o creștere inițială a dozei de la 1 mg/kg o dată la două săptămâni la 3 mg/kg o dată la două săptămâni, iar în cazul a 4 dintre acești pacienți s-a efectuat o creștere suplimentară a dozei la 3 mg/kg o dată pe săptămână.

Concentrațiile transaminazelor serice (ALT/AST) erau crescute la intrarea în studiu la aproximativ 75% din pacienți și aproximativ jumătate din pacienți aveau concentrații $>1,5 \times$ LSN. Reducerile valorilor ALT și AST au fost evidente până în săptămâna 4 și s-au menținut pe parcursul tratamentului pe termen lung cu sebelipase alfa, modificările medii față de intrarea în studiu în săptămâna 144 fiind de -40,3 U/l (-32,0%) și, respectiv, -42,2 U/l (34,2%).

S-au observat creșteri tranzitorii ale valorilor colesterolului total, colesterolului non-HDL și colesterolului LDL la scurt timp după începerea tratamentului (săptămâna 4) și apoi concentrațiile au scăzut sub nivelul de la intrarea în studiu până la următoarea evaluare, în săptămâna 8. Această observație este compatibilă cu mobilizarea substraturilor lipidice acumulate din țesuturile afectate și a fost constatată în cadrul studiilor clinice anterioare cu sebelipase alfa. Continuarea pe termen lung a terapiei cu sebelipase alfa a determinat îmbunătățiri ale profilului lipidic seric, modificările medii față de intrarea în studiu până în săptămâna 144 ale colesterolului LDL, trigliceridelor și colesterolului non-HDL fiind de -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl și, respectiv, -63,7 mg/dl, cu modificări procentuale medii de -31,2%, -19,1% și, respectiv, -30,3%. S-a observat o creștere a colesterolului HDL, cu o modificare medie față de intrarea în studiu în săptămâna 144 de 10,2 mg/dl și o modificare procentuală medie de 39,7%.

Datele biopsiei hepatice la grupa de copii, adolescenți și adulți

Biopsia hepatică reprezintă standardul acceptat pentru evaluarea histologică a activității bolii hepatice și fibrozei, în pofida unor limitări precum variabilitatea în prelevarea probelor, potențialele complicații ale unei tehnici invazive și subiectivitatea punctării.

Biopsiile hepatice de la 59 pacienți înrolați în Studiile LAL-CL02 și LAL-CL06 au fost evaluate de către un patolog independent de la unitatea centrală, în regim orb, în ceea ce privește momentul evaluării și alocarea la tratament. Toate biopsiile au fost evaluate semicantitativ în ceea ce privește caracteristicile histologice precum Scorul Ishak privind fibroza, inflamația venei porte, inflamația lobulară, steatoza macroveziculară și steatoza microveziculară. S-a utilizat morfometria asistată computerizat pentru a cuantifica procentual steatoza, celulele fibrogene, colagenul și macrofagele.

Biopsiile hepatice au fost evaluabile în ceea ce privește Scorurile Ishak privind fibroza la 59 pacienți la intrarea în studiu și la 38 pacienți în Luna 12 (adică după 12 luni de expunere la sebelipase alfa). Scorurile Ishak au fost colectate atât la intrarea în studiu, cât și în Luna 12 de la 36 pacienți.

La intrarea în studiu, 3 din 59 pacienți (5%) aveau scoruri Ishak de 0 (fără fibroză) și 15 (25%) aveau scoruri Ishak de 6, indicând ciroză confirmată sau avansată. Scorurile Ishak s-au îmbunătățit în Luna 12, când 9 din 38 pacienți (24%) aveau scoruri Ishak de 0 și 7 pacienți (18%) aveau scoruri Ishak de 6. În ansamblu, 31 din 36 pacienți (86,1%) aveau scoruri Ishak care prezentau îmbunătățiri sau nu au progresat în Luna 12. Au existat 10 pacienți (28%) cu o reducere ≥ 2 puncte a scorurilor Ishak față de intrarea în studiu în Luna 12, inclusiv modificări de la stadiul 2 la stadiul 0, de la stadiul 3 la stadiile 1 și 0, de la stadiul 5 la stadiul 0 (reducere > 3 puncte) și de la stadiul 6 la stadiile 4 și 3. Global, acești 10 pacienți cu o reducere ≥ 2 puncte a scorurilor Ishak au prezentat și o îmbunătățire semnificativă a altor evaluări legate de studiu, cum ar fi reducerea ALT, a colesterolului LDL, a colesterolului HDL și a colesterolului non-HDL pe parcursul aceleiași perioade de timp.

Pe baza criteriilor de eligibilitate, s-a preconizat că pacienții din Studiul LAL-CL06 vor avea un nivel mai ridicat de ciroză și boală incurabilă decât pacienții din Studiul LAL-CL02, din cauza bolii hepatice mai avansate la intrarea în studiu. Constatările biopsiei hepatice din Studiile LAL-CL02 și LAL-CL06 au fost compatibile între ele. La intrarea în studiu, în ambele studii, majoritatea pacienților aveau steatoză microveziculară (57 din 59, 97%), inclusiv 45 din 59 pacienți (76%) cu scor 4 (scală de la 0 la 4, „sever” însemnând 4 și fiind echivalent cu $> 66\%$ implicare/inlocuire a hepatocitelor), după cum se preconizează în cazul bolii subiacente. În Luna 12, procentajul de pacienți cu steatoză microveziculară a scăzut, 17 din 38 pacienți (45%) având $> 66\%$ implicare/inlocuire a hepatocitelor (scor 4).

Copii și adolescenți

Optzeci și opt din 125 de pacienți (70%) tratați cu sebelipase alfa în timpul studiilor clinice aveau vârsta cuprinsă în intervalul de vârstă pentru copii și adolescenți (1 lună până la 18 ani) la momentul primei doze. Datele disponibile la momentul de față sunt prezentate la pct. 4.8 și 5.1.

Registrul pentru deficitul LAL

Medicii sau profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să participe activ și să înscrie toți pacienții diagnosticați cu deficit LAL în registrul pentru deficit LAL.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica sebelipase alfa la copii și adulți a fost determinată utilizând o analiză de farmacocinetică populațională la 102 pacienți cu deficit LAL cărora li s-au administrat intravenos perfuzii cu sebelipase alfa în cadrul a 4 studii clinice LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 și LAL-CL06 (Tabelul 4).

Parametrii preconizați privind farmacocinetica și expunerea sebelipase alfa în cadrul studiilor clinice sunt prezentați, în funcție de grupa de vârstă, în **Error! Reference source not found.4**.

Tabelul 4: Parametrii medii (AS) preconizați privind farmacocinetica și expunerea după administrarea repetată a unei doze de sebelipase alfa 1 mg/kg la pacienții cu deficit LAL, în funcție de grupa de vârstă

Parametru	Vârsta < 4 ani (N = 5)	Vârsta între 4 și < 12 ani (N = 32)	Vârsta între 12 și < 18 ani (N = 34)	≥ 18 ani (N = 31)
Cl (l/oră)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/oră)	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 _{se} (L)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{1/2β} (oră)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)

Parametru	Vârsta < 4 ani (N = 5)	Vârsta între 4 și < 12 ani (N = 32)	Vârsta între 12 și < 18 ani (N = 34)	≥ 18 ani (N = 31)
ASC _{se} (ng × oră/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Notă: Estimările sunt derivate din datele obținute în Studiile LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 și LAL-CL06. ASC_{se} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, la starea de echilibru; Cl = clearance; C_{max,ss} = concentrația plasmatică maximă observată în condițiile stării de echilibru; FC = farmacocinetică; Q = clearance periferic; t_{1/2β} = timp de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare; V_c = volumul de distribuție central; V_{se} = volumul de distribuție la starea de echilibru

Liniaritate/non-liniaritate

Nu se pot trage concluzii în ceea ce privește liniaritatea farmacocineticii sebelipase alfa din cauza datelor limitate legate de expunerile mai mari. Nu se observă nicio acumulare de medicament în urma administrării unei doze de 1 mg/kg sau 3 mg/kg o dată la două săptămâni, deși observațiile privind acumularea de medicament la 3 mg/kg o dată la două săptămâni se bazează pe un număr limitat de pacienți. Pe baza clearance-ului rapid al medicamentului, nu se preconizează acumularea după administrarea dozei o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Din analiza covariabilelor modelului farmacocinetic populațional pentru sebelipase alfa, nu s-a constatat că vârsta, sexul și maturarea enzimelor ar avea o influență semnificativă asupra Cl (clearance-ul medicamentului) și V_c (volumul de distribuție central) ale sebelipase alfa. Greutatea corporală și suprafața corporală sunt covariabile semnificative ale Cl. Sebelipase alfa nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.

Informațiile despre farmacocinetica sebelipase alfa la grupuri etnice non-caucaziene sunt limitate.

Sebelipase alfa este o proteină și este de așteptat să fie degradată metabolic prin hidroliza peptidelor. Prin urmare, nu se anticipează ca insuficiența hepatică să influențeze farmacocinetica sebelipase alfa. Nu sunt disponibile informații de la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Eliminarea renală a sebelipase alfa este considerată o cale minoră de eliminare. Nu sunt disponibile informații de la pacienți cu insuficiență renală.

Imunogenitate

Ca și în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențial de imunogenitate (vezi pct. 4.8).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate la șobolani și maimuțe sau asupra fertilității, dezvoltării embriofetale și peri- și post-natale la șobolani și iepuri. Studiile de toxicitate cronică la pui de maimuțe cynomolgous nu au evidențiat toxicitate la doze de până la 3 ori doza recomandată la sugari și de până la 10 ori doza recomandată la adulți/copii. Nu au fost observate efecte adverse în studiile privind dezvoltarea embriofetală la șobolan și iepure, la doze de până la cel puțin 10 ori doza recomandată la adulți/copii și în studiile privind fertilitatea și dezvoltarea peri- și post-natală la șobolan, la doze de până la 10 ori doza recomandată la adulți/copii.

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea mutagenității și carcinogenității sebelipase alfa.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Acid citric monohidrat
Albumină serică umană
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise: 2 ani.

După diluare: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru până la 24 de ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C, sau până la 12 ore la temperaturi sub 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare după deschidere înaintea utilizării sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi de 2°C până la 8°C, sau până la 12 ore la temperaturi sub 25°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C).
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă (tip I) cu dop din cauciuc butilic siliconat și un sigiliu din aluminiu, cu un capac fără filet, detașabil, din plastic, care conține 10 ml de concentrat.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon de KANUMA este destinat exclusiv unei singure utilizări. KANUMA trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg /ml (0,9%), utilizând o tehnică aseptică.

Soluția diluată trebuie administrată pacienților cu ajutorul unui set de perfuzie cu legare redusă a proteinelor, echipat cu filtru în linie, de 0,2 μm, cu o suprafață mai mare de 4,5 cm², după cum este disponibil, pentru a evita ocluzia filtrului.

Pregătirea perfuziei cu sebelipase alfa

KANUMA trebuie pregătit și utilizat conform următoarelor etape. Trebuie utilizată tehnica aseptică.

- Trebuie stabilit numărul de flacoane care urmează să fie diluate pentru perfuzie, în funcție de greutatea pacientului și de doza prescrisă.
- Se recomandă aducerea flacoanelor de KANUMA la o temperatură cuprinsă între 15°C și 25°C înainte de diluare, pentru a reduce la minimum potențialul de formare a particulelor proteice de sebelipase alfa în soluție. Flacoanele nu trebuie lăsate afară din frigider mai mult de 24 de ore

înainte de diluarea pentru perfuzie. Flacoanele nu trebuie congelate, încălzite sau expuse la microunde și trebuie protejate de lumină.

- c. Flacoanele nu trebuie agitate. Înainte de diluare, concentratul din flacoane trebuie inspectat vizual; concentratul trebuie să fie transparent până la ușor opalescent, incolor până la ușor colorat (galben). Din cauza naturii proteice a medicamentului, în concentratul din flacon poate fi prezentă flocularea ușoară (de exemplu fibre translucide subțiri), acesta fiind acceptabil pentru utilizare.
- d. Nu utilizați dacă concentratul este tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
- e. Din fiecare flacon trebuie extras încet până la 10 ml de concentrat și diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). A se vedea Tabelul 5 pentru volumul total de perfuzie recomandat în funcție de intervalul de greutate. Soluția trebuie amestecată ușor și nu trebuie agitată.

Tabelul 5: Volume de perfuzie recomandate*

Interval de greutate (kg)	doza de 1 mg/kg	doza de 3 mg/kg	doza de 5 mg/kg**
	Volumul total de perfuzie (ml)	Volumul total de perfuzie (ml)	Volumul total de perfuzie (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

* Volumul de perfuzie trebuie să se bazeze pe doza prescrisă și trebuie să fie preparat la o concentrație finală de 0,1-1,5 mg/ml sebelipase alfa.

** Pentru pacienții cu deficit LAL care se prezintă în decursul primelor 6 luni de viață și care nu obțin un răspuns clinic optim cu o doză de 3 mg/kg.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1033/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 august 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Anterior lansării Kanuma în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului.

Materialul educațional este destinat să încurajeze profesioniștii din domeniul sănătății să înscrie pacienți în registrul privind boala prospectivă și rezultatul clinic, pentru pacienții cu deficiență de lipază acidă lizozomală (LAL), pentru a monitoriza eficacitatea și siguranța Kanuma (Registrul pentru deficiența LAL), o atenție aparte fiind acordată reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, și dezvoltării de anticorpi antimedicament (AAM) care afectează răspunsul la medicament.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru unde Kanuma este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății care se așteaptă să utilizeze Kanuma au acces la materialul educațional. Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele elemente-cheie:

- Atenționări și precauții cu privire la riscul de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, sau de dezvoltare a AAM, cu referire în special la simptome, intervalul până la debut și severitate.
- Informații cu privire la modul de tratament pentru pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie.
- Detalii cu privire la modul de monitorizare pentru potențialul formării de AAM după inițierea tratamentului cu Kanuma, în special la pacienții tratați cu Kanuma care prezintă reacții de hipersensibilitate semnificative clinic sau pierdere potențială a răspunsului clinic.
- Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății despre faptul că este responsabilitatea DAPP de a oferi testul pentru monitorizare a pacienților pozitivi la AAM, inclusiv modalitățile de solicitare a testului.
- Informații cu privire la Registrul curent pentru deficitul LAL, inclusiv importanța înscrierii pacienților, inclusiv a celor care nu sunt tratați cu Kanuma, și modalitățile de participare.

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Registrul pentru deficitul LAL - Un registru non-intervențional, multicentric privind	Rapoartele intermediare așteptate

boala prospectivă și rezultatul clinic, pentru pacienți cu deficit de lipază acidă lizozomală, pentru a aprofunda înțelegerea bolii, a progresiei acesteia și a oricărei complicații asociate cu ea, și pentru a evalua eficacitatea pe termen lung (normalizarea funcției hepatice) și siguranța Kanuma (în special reacțiile de hipersensibilitate, incluzând anafilaxia, și dezvoltarea de anticorpi anti-medicament cu impact potențial asupra răspunsului la medicament) în conformitate cu protocolul convenit.	la fiecare 2 ani Raportul final al studiului așteptat în ianuarie 2027
--	--

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

KANUMA 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
sebelipase alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat conține sebelipase alfa 2 mg. Fiecare flacon conține sebelipase alfa 20 mg în 10 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Citrat de sodiu
Acid citric monohidrat
Albumină serică umană
Apă pentru preparate injectabile
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon de 10 ml
20 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1033/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}

SN {număr}

NN {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON 10 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

KANUMA 2 mg/ml concentrat steril
sebelipase alfa
administrare i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider
A nu se congela.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

KANUMA 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă sebelipase alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este KANUMA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra KANUMA
3. Cum se administrează KANUMA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KANUMA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KANUMA și pentru ce se utilizează

KANUMA conține substanța activă sebelipase alfa. Sebelipase alfa este similară cu enzima produsă natural lipaza acidă lizozomală (LAL), utilizată de organism la descompunerea grăsimilor. Ea este utilizată pentru a trata pacienți cu deficit de lipază acidă lizozomală (deficit LAL) de toate vârstele.

Deficitul LAL este o boală genetică ce duce la afecțiuni ale ficatului, valoare crescută a colesterolului în sânge, precum și la alte complicații cauzate de acumularea anumitor tipuri de grăsimi (esteri de colesterol și trigliceride).

Cum acționează KANUMA

Acest medicament este un tratament de substituție enzimatică. Aceasta înseamnă că el înlocuiește enzima LAL absentă sau necorespunzătoare la pacienții cu deficit LAL. Acest medicament acționează prin reducerea acumulării de grăsime care cauzează complicații medicale, inclusiv deficiență de creștere, afecțiuni ale ficatului și complicații la nivelul inimii. El îmbunătățește, de asemenea, concentrația grăsimilor din sânge, inclusiv valoarea crescută a LDL (colesterolul rău) și a trigliceridelor.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra KANUMA

Nu trebuie să vi se administreze KANUMA

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut reacții alergice care pun viața în pericol la sebelipase alfa, care nu pot fi tratate atunci când dumneavoastră sau copilului dumneavoastră vi se administrează din nou medicamentul, sau la ouă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

- În cazul tratamentului cu KANUMA, este posibil ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să aveți o reacție adversă în timp ce vi se administrează medicamentul sau în timpul orelor de după perfuzie (vezi pct. 4). Acest lucru este cunoscut ca reacție la perfuzie, care poate fi uneori severă și poate include o reacție alergică ce poate pune viața în pericol și necesită tratament medical. Prima dată când vi se administrează KANUMA dumneavoastră sau copilului dumneavoastră, trebuie să fiți ținut sub observație timp de 1 oră de către un profesionist din domeniul sănătății, pentru a se monitoriza eventualele semne ale unei reacții la perfuzie. **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați o astfel de reacție severă la perfuzie, solicitați imediat asistență medicală.** Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o reacție la perfuzie, este posibil să vi se dea dumneavoastră sau copilului dumneavoastră medicamente suplimentare, pentru a trata sau preveni reacțiile viitoare. Aceste medicamente pot include antihistaminice, medicamente pentru reducerea febrei și/sau corticosteroizi (un tip de medicamente anti-inflamatoare). Dacă reacția la perfuzie este severă, medicul dumneavoastră poate opri perfuzia cu KANUMA și poate începe să vă administreze dumneavoastră sau copilului dumneavoastră un tratament medical adecvat.
- În timpul tratamentului pot apărea în sânge anumite proteine împotriva KANUMA, denumite și anticorpi anti-medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care constatați o scădere a eficacității KANUMA.
- Acest medicament poate conține proteine din ou. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o alergie la ouă sau un istoric de alergii la ouă, spuneți-i acest lucru medicului dumneavoastră sau asistentei medicale (vezi **Nu trebuie să vi se administreze KANUMA**).

KANUMA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea sebelipase alfa la femeile gravide. Ca măsură de precauție, nu trebuie să vi se administreze KANUMA dacă sunteți gravidă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sebelipase alfa ajunge în laptele matern. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă va ajuta atunci să decideți dacă să opriți alăptarea sau să încetați să luați KANUMA, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul KANUMA pentru mamă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

KANUMA poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse la sebelipase alfa includ amețeli care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

KANUMA conține sodiu

Acest medicament, atunci când este diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru administrare intravenoasă, conține 33 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/sarea de masă) în fiecare doză recomandată. Această cantitate este echivalentă cu 1,7% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

3. Cum se administrează KANUMA

Doza administrată dumneavoastră sau copilului dumneavoastră este bazată pe greutatea corporală a dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.

Sugari (cu vârsta < 6 luni)

Pentru pacienții care prezintă semne și simptome de boală atunci când sunt sugari, doza inițială recomandată este de 1 mg/kg sau 3 mg/kg, administrată o dată pe săptămână. Poate fi luată în considerare ajustarea dozei în funcție de cât de bine răspunde copilul dumneavoastră la tratament.

Copii, adolescenți și adulți

Doza recomandată este de 1 mg pe kilogram corp, o dată la două săptămâni, doza fiind administrată prin perfuzie (prin picurare) într-o venă. Poate fi luată în considerare ajustarea dozei în funcție de cât de bine dumneavoastră sau copilul dumneavoastră răspundeți la tratament.

Fiecare perfuzie va dura aproximativ 1 până la 2 ore. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți fi ținut sub urmărire de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală timp de încă 1 oră după perfuzie. Tratamentul cu KANUMA trebuie început la o vârstă cât mai fragedă și este indicat pentru utilizare pe termen lung.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra KANUMA dumneavoastră sau copilului dumneavoastră printr-o perfuzie (prin picurare) în venă. Medicamentul va fi diluat înainte să vă fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Au fost observate reacții adverse în timpul administrării medicamentului la pacienți sau la scurt timp după aceea (reacții la perfuzie). Cele mai grave reacții adverse pot include o reacție alergică (observată foarte frecvent [poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane] la sugarii cu vârsta sub 6 luni, sau frecvent [poate afecta până la 1 din 10 persoane] la copii, adolescenți și adulți), cu simptome care includ dificultăți la respirație, respirație rapidă, bătăi rapide ale inimii, disconfort la nivelul pieptului, umflare ușoară a pleoapelor, înroșire a ochilor, nas care curge, înroșire a feței, urticarie, mâncărime, diaree, paloare, respirație șuierătoare, oxigen scăzut în sânge, înroșire a pielii și iritabilitate. **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați simptome cum sunt acestea, solicitați imediat asistență medicală.** Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o reacție la perfuzie, este posibil să vi se dea dumneavoastră sau copilului dumneavoastră medicamente suplimentare pentru a trata sau preveni reacțiile viitoare. Dacă reacția la perfuzie este severă, medicul dumneavoastră poate opri perfuzia cu KANUMA în venă și poate începe să administreze un tratament medical adecvat.

Reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) raportate la sugari (cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 luni) sunt:

Hipersensibilitate (iritabilitate, agitație, vărsături, urticarie, eczemă, mâncărime, paloare și hipersensibilitate la medicament), reacție alergică severă (reacții anafilactice)

Umflare a pleoapelor

Bătăi rapide ale inimii

Dificultăți la respirație

Diaree, vărsături

Erupții trecătoare pe piele, erupții trecătoare cu zone în relief pe piele

Febră

Cantități scăzute de oxigen în sânge, tensiune arterială mare, respirație rapidă, dezvoltarea de proteine în sânge

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) raportate la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani) și adulți sunt:

Hipersensibilitate (frisoane, eczemă, edem laringian, greață, mâncărime și urticarie)

Amețeli

Durere de stomac, diaree

Senzație de oboseală, febră

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) raportate la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani) și adulți sunt:

Reacție alergică severă (reacție anafilactică)

Bătăi rapide ale inimii

Înroșire a pielii, tensiune arterială mică

Dificultăți la respirație

Balonare la nivelul stomacului

Erupții trecătoare pe piele, piele umflată și înroșită

Disconfort la nivelul pieptului, reacție la locul perfuziei

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare cu cele la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KANUMA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C). A nu se congela. A nu se agita. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru soluții diluate, se recomandă utilizarea imediată. Dacă nu este utilizată imediat, soluția diluată poate fi păstrată până la 24 ore la temperaturi de 2°C până la 8°C sau până la 12 ore la temperaturi sub 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KANUMA

- Substanța activă este sebelipase alfa. Fiecare ml de concentrat conține sebelipase alfa 2 mg. Fiecare flacon conține sebelipase alfa 20 mg în 10 ml.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu (vezi pct. 2 la „KANUMA conține sodiu”), acid citric monohidrat, albumină serică umană și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată KANUMA și conținutul ambalajului

KANUMA este furnizat sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril). Este o soluție limpede până la ușor opalescentă și incoloră până la ușor colorată.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon care conține 10 ml de concentrat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Marea Britanie

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

Alexion Pharma Spain, S.L.

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

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

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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)

Alexion Europe SAS

Tel: +44 (0) 800 028 4394

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Fiecare flacon de KANUMA este destinat exclusiv unei singure utilizări. KANUMA trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), utilizând o tehnică aseptică.

Soluția diluată trebuie administrată pacienților cu ajutorul unui set de perfuzie cu legare redusă a proteinelor, echipat cu filtru în linie, cu legare redusă a proteinelor, de 0,2 μm, cu o suprafață mai mare de 4,5 cm², după cum este disponibil, pentru a evita ocluzia filtrului.

Pregătirea perfuziei cu sebelipase alfa

KANUMA trebuie pregătit și utilizat conform următoarelor etape. Trebuie utilizată tehnica aseptică.

- a. Trebuie stabilit numărul de flacoane care urmează să fie diluate pentru perfuzie, în funcție de greutatea pacientului și de doza prescrisă.

- b. Se recomandă aducerea flacoanelor de KANUMA la o temperatură cuprinsă între 15°C și 25°C înainte de diluare, pentru a reduce la minimum potențialul de formare a particulelor proteice de sebelipase alfa în soluție. Flacoanele nu trebuie lăsate afară din frigider mai mult de 24 de ore înainte de diluarea pentru perfuzie. Flacoanele nu trebuie congelate, încălzite sau expuse la microunde și trebuie protejate de lumină.
- c. Flacoanele nu trebuie agitate. Înainte de diluare, concentratul din flacoane trebuie inspectat vizual; concentratul trebuie să fie limpede până la ușor opalescent, incolor până la ușor colorat (galben). Din cauza naturii proteice a medicamentului, în concentratul din flacon poate fi prezentă flocularea ușoară (de exemplu fibre translucide subțiri), acesta fiind acceptabil pentru utilizare.
- d. Nu utilizați dacă concentratul este tulbure sau dacă sunt prezente particule străine.
- e. Din fiecare flacon trebuie extras încet până la 10 ml de concentrat și diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). A se vedea Tabelul 1 pentru volumul total de perfuzie recomandat în funcție de intervalul de greutate. Soluția trebuie amestecată ușor și nu trebuie agitată.

Tabelul 1: Volume de perfuzie recomandate*

	doza de 1 mg/kg	doza de 3 mg/kg	doza de 5 mg/kg**
Interval de greutate (kg)	Volumul total de perfuzie (ml)	Volumul total de perfuzie (ml)	Volumul total de perfuzie (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

* Volumul de perfuzie trebuie să se bazeze pe doza prescrisă și trebuie să fie preparat la o concentrație finală de 0,1-1,5 mg/ml sebelipase alfa.

** Pentru pacienții cu deficit LAL care se prezintă în decursul primelor 6 luni de viață și care nu obțin un răspuns clinic optim cu o doză de 3 mg/kg.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.