

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

KANUMA 2 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentrátu obsahuje 2 mg sebelipázy alfa (sebelipase alfa)*.

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg sebelipázy alfa.

*vyrába sa vo vaječnom bielku transgénneho organizmu rodu *Gallus* technológiou rekombinantnej DNA (*recombinant DNA, rDNA*).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 33 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až mierne sfarbený roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

KANUMA je indikovaná na dlhodobú substitučnú enzýmovú terapiu (*enzyme replacement therapy, ERT*) pacientom v každom veku s deficitom lyzozómovej kyslej lipázy (*lysosomal acid lipase, LAL*).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Na liečbu KANUMOU má dohliadať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s liečbou pacientov s deficitom LAL, iných metabolických porúch alebo chronických ochorení pečene. KANUMU má podávať vyškolený zdravotnícky pracovník, ktorý dokáže zvládať núdzové zdravotné stavy.

Dávkovanie

Je dôležité začať liečbu čo najskôr po diagnóze deficitu LAL.

Pokyny v súvislosti s preventívnymi opatreniami a monitorovaním reakcií z precitlivenosti, pozri časť 4.4. V prípade výskytu reakcie z precitlivenosti sa má zvážiť vhodná predbežná liečba v súlade so štandardnou starostlivosťou (pozri časť 4.4).

Pacienti s rýchlo postupujúcim deficitom LAL, ktorý sa prejavil počas prvých 6 mesiacov života
Odporúčaná počiatočná dávka u dojčiat (vek < 6 mesiacov) s rýchlo postupujúcim deficitom LAL je buď 1 mg/kg alebo 3 mg/kg podľa klinického stavu pacienta, podávaná ako intravenózna infúzia raz týždenne. Na základe závažnosti ochorenia a v prípade rýchlej progresie ochorenia sa má zvážiť vyššia počiatočná dávka 3 mg/kg.

Zvýšenia dávok sa majú zvažovať na základe suboptimálnej odpovede podľa klinických a biochemických kritérií, ktoré zahŕňajú napr.: nedostatočný rast (hodnotený najmä podľa obvodu strednej časti ramennej kosti (*mid-upper arm circumference, MUAC*), zhoršenia biochemických markerov (napr. pečeneých aminotransferáz, feritínu, C-reaktívneho proteínu a koagulačných parametrov), pretrvávajúcej alebo zhoršujúcej sa organomegálie, zvýšenej frekvencie interkurentných infekcií a pretrvávajúceho zhoršovania sa iných symptómov (napr. gastrointestinálnych príznakov):

- v prípade suboptimálnej klinickej odpovede sa má zvážiť zvýšenie dávky na 3 mg/kg;
- ďalšie zvýšenie dávky na 5 mg/kg sa má zvážiť v prípade pretrvávajúcej suboptimálnej klinickej odpovede.

K ďalším úpravám dávky, ako je zníženie dávky alebo predĺženie dávkovacieho intervalu, je možné pristúpiť individuálne podľa toho, či sa terapeutické ciele dosiahli a či pretrvávajú. V klinických štúdiách sa hodnotili dávky v rozsahu od 0,35 do 5 mg/kg raz týždenne, pričom jeden pacient dostával vyššiu dávku 7,5 mg/kg raz týždenne. Vyššie dávky ako 7,5 mg/kg sa neskúmali.

Pediatrickí a dospelí pacienti s deficitom LAL

Odporúčaná dávka u detí a dospelých, u ktorých sa neprejavil rýchlo postupujúci deficit LAL pred dosiahnutím veku 6 mesiacov, je 1 mg/kg podávaná ako intravenózna infúzia raz za dva týždne. Zvýšenie dávky na 3 mg/kg raz za dva týždne sa má zvážiť na základe suboptimálnej odpovede podľa klinických a biochemických kritérií, ktoré zahŕňajú napr.: nedostatočný rast, pretrvávajúce alebo zhoršujúce sa biochemické markery (napr. parametre poškodenia pečene (ALT, AST), parametre metabolizmu lipidov (TC, LDL-c, HDL-c, TG), pretrvávajúcu alebo zhoršujúcu sa organomegáliu a pretrvávajúce zhoršovanie sa iných symptómov (napr. gastrointestinálnych symptómov).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Na základe aktuálnych poznatkov o farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostiach sebelipázy alfa sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neodporúča žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe súčasných poznatkov o farmakokinetike a farmakodynamike sebelipázy alfa, sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neodporúča žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť sebelipázy alfa u pacientov starších ako 65 rokov sa nehodnotili, preto pre týchto pacientov nemožno odporučiť žiadne alternatívne režimy dávkovania (pozri časť 5.1).

Pacienti s nadváhou

Bezpečnosť a účinnosť sebelipázy alfa u pacientov s nadváhou sa dôkladne nehodnotila, a preto pre týchto pacientov v súčasnosti nemožno odporučiť žiadne alternatívne režimy dávkovania.

Pediatrická populácia

O podávaní sebelipázy alfa dojčatám s potvrdeným zlyhávaním viacerých orgánov má rozhodnúť ošetrojúci lekár.

Spôsob podávania

KANUMA je určená len na intravenózne (i.v.) použitie.

Celý objem infúzie sa má podať v priebehu približne 2 hodín. Po stanovení tolerancie pacienta možno zvážiť infúziu v trvaní 1 hodiny u tých pacientov, ktorí dostávajú dávku 1 mg/kg. (Odporúčané infúzne objemy, pozri časť 6.6.) Trvanie podávania infúzie možno v prípade zvýšenia dávky predĺžiť.

KANUMA sa má podávať cez 0,2 μ m filter (pozri časť 6.6).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Život ohrozujúca precitlivosť (anafylaktická reakcia) na liečivo, keď pokusy o opätovné nasadenie boli neúspešné alebo na vajcia alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie

U pacientov liečených sebelipázou alfa boli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie, pozri časť 4.8. Pri podávaní sebelipázy alfa preto musí byť rýchlo dostupná primeraná lekárska pomoc. Ak sa vyskytnú závažné reakcie, infúzia sebelipázy alfa sa má ihneď zastaviť a má sa začať vhodná medicínska liečba. Majú sa zvažovať riziká a prínosy opätovného podania sebelipázy alfa po závažnej reakcii.

Po prvej infúzii sebelipázy alfa vrátane prvej infúzie po zvýšení dávky, sa pacienti majú pozorovať počas 1 hodiny s cieľom monitorovať prípadné prejavy a príznaky anafylaxie alebo závažnej reakcie z precitlivosti.

Postup v prípade reakcií z precitlivosti môže zahŕňať dočasné prerušenie infúzie, zníženie rýchlosti infúzie a/alebo liečbu antihistaminikami, antipyretikami a/alebo kortikosteroidmi. U pacientov, u ktorých sa počas infúzie vyskytli alergické reakcie, sa pri opätovnom podávaní má postupovať opatrne. Po prerušení možno infúziu obnoviť s menšou rýchlosťou a v prípade tolerancie rýchlosť zvyšovať. Predbežná liečba antipyretikami a/alebo antihistaminikami môže zabrániť následným reakciám v prípadoch, v ktorých bola nutná symptomatická liečba.

V prípadoch závažných infúzných reakcií a v prípadoch nedostavenia sa alebo straty účinku sa pacienti majú otestovať na prítomnosť protilátok.

Tento liek môže obsahovať stopy vaječných bielkovín. Pacienti so známymi alergiami na vajcia boli z klinických štúdií vylúčení (pozri časť 4.3).

Imunogenita

Tak ako pri všetkých terapeutických bielkovinách, existuje možnosť imunogenity. V klinickom programe so sebelipázou alfa sa u pacientov rutinne vyšetrovali protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) proti sebelipáze alfa, aby sa stanovil potenciál imunogenity sebelipázy alfa. Pacienti, u ktorých boli pozitívne testy na ADA, boli tiež testovaní na aktivitu inhibičných protilátok (*inhibitory antibody*, NAb). Prítomnosť inhibičnej aktivity sa v klinických štúdiách zisťovala v určitých časoch po začiatku štúdie (pozri časť 4.8). Celkovo sa nedá urobiť záver o vzťahu medzi vývojom ADA/NAb a súvisiacimi reakciami z precitlivosti alebo suboptimálnou klinickou odpoveďou.

V klinických štúdiách sa u 3 pacientov s homozygotnou deléciou na oboch alelách génov pre lyzozómovú kyslú lipázu A (*lysosomal acid lipase A*, LIPA) a cholesterol 25-hydroxylázu vyvinula aktivita inhibičných protilátok spojená so suboptimálnou klinickou odpoveďou. Títo pacienti podstúpili buď samotnú imunomodulačnú liečbu alebo v kombinácii s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) alebo transplantáciu kostnej drene (*bone marrow transplant*, BMT), čo viedlo k zlepšeniu klinickej odpovede na sebelipázu alfa.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 33 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Podáva sa v infúznom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 6.6). To sa má vziať do úvahy u pacientov s diétou s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Keďže sebelipáza alfa je rekombinantná ľudská bielkovina, je nepravdepodobným kandidátom na liekové interakcie prostredníctvom cytochrómu P450 alebo iné liekové interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití sebelipázy alfa u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu sebelipázy alfa počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii údaje zo štúdií u dojčiacich žien. Nie je známe, či sa sebelipáza alfa vylučuje do ľudského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu sebelipázou alfa, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje o vplyve sebelipázy alfa na fertilitu. V štúdiách na zvieratách sa nepreukázalo narušenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

KANUMA môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ako nežiaduce udalosti sa pri použití sebelipázy alfa hlásili závraty, čo môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Údaje uvedené nižšie odrážajú expozíciu sebelipáze alfa v klinických štúdiách u 125 pacientov v rozsahu dávok od 0,35 mg/kg každý druhý týždeň až 7,5 mg/kg raz týždenne (pozri časť 5.1), s dĺžkou liečby v rozsahu od 1 dňa po 60,5 mesiaca (5 rokov).

102 zo 106 detí a dospelých (96,2 %) zaradených do klinických štúdií bolo liečených sebelipázou alfa v režime dávkovania 1 mg/kg raz za dva týždne, s mediánom trvania expozície 33 mesiacov (6 až 59 mesiacov). Medián trvania expozície u 19 dojčiat zaradených do klinických štúdií bol 35,5 mesiaca (1 deň až 60 mesiacov).

Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami, ktoré sa vyskytli v klinických štúdiách u 4 % pacientov, boli prejavy a príznaky zodpovedajúce anafylaxii. Medzi prejavy a príznaky patrili nepríjemný pocit v hrudi, konjunktiválna hyperémia, dyspnoe, hyperémia, edém očného viečka, rinorea, závažná

respiračná tieseň, tachykardia, tachypnoe, podráždenosť, návaly horúčavy, pruritus, urtikária, stridor, hypoxia, bledosť a hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje v tabuľke 1 opisujú nežiaduce reakcie hlásené u dojčiat, ktoré dostávali sebelipázu alfa v klinických štúdiách. Údaje v tabuľke 2 opisujú nežiaduce reakcie hlásené u detí a dospelých, ktorí dostávali sebelipázu alfa v klinických štúdiách.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené u dojčiat, ktoré dostávali sebelipázu alfa (n = 19 pacientov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť ^a Anafylaktická reakcia ^b	Veľmi časté
Poruchy oka	Edém očného viečka	Veľmi časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Respiračná tieseň	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Hnačka	Veľmi časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka Makulárno-papulózna vyrážka	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia Hypertermia	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Prítomnosť špecifických protilátok proti lieku Zvýšená telesná teplota Znížená saturácia kyslíkom Zvýšený krvný tlak Zvýšená srdcová frekvencia Zvýšená respiračná frekvencia	Veľmi časté

^a Sem môžu patriť: podráždenosť, nepokoj, vracanie, urtikária, ekzém, pruritus, bledosť a precitlivenosť na lieky

^b Vyskytli sa u 3 pacientov-dojčiat liečených v klinických štúdiách. Podľa preferovaného termínu „anafylaktická reakcia“ a s použitím Sampsonových kritérií na určenie prejavov/príznakov konzistentných s anafylaxiou.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené u detí a dospelých, ktorí dostávali sebelipázu alfa (n = 106 pacientov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Preferovaný termín MedDRA	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť ^b	Veľmi časté
	Anafylaktická reakcia ^a	Časté
Poruchy nervového systému	Závrat	Veľmi časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Časté
Poruchy ciev	Hyperémia Hypotenzia	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha Hnačka	Veľmi časté
	Abdominálna distenzia	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka Papulárna vyrážka	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava Pyrexia	Veľmi časté
	Neprijemný pocit na hrudi Reakcie v mieste podania infúzie ^c	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená telesná teplota	Časté

^a Vyskytli sa u 2 pacientov liečených v klinických štúdiách. Podľa preferovaného termínu „anafylaktická reakcia“ a s použitím Sampsonových kritérií na určenie prejavov/príznakov konzistentných s anafylaxiou.

^b Sem môžu patriť: zimnica, ekzém, opuch laryngu, nauzea, pruritus, urtikária.

^c Zahŕňa: extravazáciu v mieste podania infúzie, bolesť a urtikáriu v mieste podania infúzie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Precitlivenosť

U piatich zo 125 (4 %) pacientov liečených sebelipázou alfa v klinických štúdiách, z toho 3 z 19 (16 %) dojčiat a 2 zo 106 (2 %) detí a dospelých, sa vyskytli závažné prejavy a príznaky zodpovedajúce anafylaxii na sebelipázu alfa. Anafylaxia sa vyskytla počas infúzie až 1 rok po začatí liečby.

V klinických štúdiách sa u 59 zo 125 (47 %) pacientov liečených sebelipázou alfa, z toho 13 z 19 (68 %) dojčiat a 46 zo 106 (43 %) detí a dospelých, vyskytla najmenej 1 reakcia z precitlivenosti (vybratá použitím validovaného, vopred určeného súboru zoskupených termínov s cieľom zistiť prípadné reakcie z precitlivenosti). Prejavy a príznaky zodpovedajúce reakcii z precitlivenosti alebo potenciálne súvisiace s reakciou z precitlivenosti vyskytujúce sa u dvoch alebo viacerých pacientov zahŕňali, okrem iných, bolesť brucha, nepokoj, bronchospazmus, zimnicu, hnačku, edém očného viečka, ekzém, edém tváre, hypertenziu, podráždenosť, laryngálny edém, opuch pery, nauzeu, edém, bledosť, pruritus, pyrexii/zvýšenú telesnú teplotu, vyrážku, tachykardiu, urtikáriu a vracanie. Väčšina reakcií sa vyskytla počas infúzie alebo do 4 hodín od jej ukončenia.

Prechodná hyperlipidémia

Po začatí liečby sa v súlade so známym mechanizmom účinku pozorovali asymptomatické zvýšenia hladín cholesterolu a triglyceridov v krvnom obeh. Tieto zvýšenia sa väčšinou vyskytovali v priebehu prvých 2 až 4 týždňov a zlepšili sa v priebehu ďalších 8 týždňov liečby. Pozri časť 5.1.

Imunogenita

Existuje potenciál imunogenity (pozri časť 4.4). U pacientov sa vytvorili protilátky proti lieku (ADA) proti sebelipáze alfa. V porovnaní s deťmi a dospelými sa vyšší výskyt pozitivity ADA pozoroval v populácii dojčiat (10/19 pacientov).

Medzi 125 pacientmi s deficitom LAL, ktorí boli zaradení do klinických štúdií, bolo 19/125 (15,0 %) pacientov (9 detských a dospelých pacientov a 10 dojčiat) v určitom čase po začatí liečby sebelipázou alfa pozitívnych na protilátky proti lieku (ADA). U detských a dospelých pacientov s deficitom LAL bola pozitivita ADA hlásená ako prechodná a titre ADA boli všeobecne nízke. Pretrvávanie ADA pozitivity sa pozorovalo u všetkých 10 dojčiat a pretrvávanie vysokého titra ADA sa pozorovalo u 3 z 10 dojčiat. Medzi týmito 19 pacientmi sa u 11 (58 %) v určitom čase po začatí štúdie preukázala prítomnosť aktivity inhibičnej protilátky (NAb).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa skúmali dávky sebelipázy alfa až do 7,5 mg/kg raz týždenne, pričom pri vyšších dávkach sa nezistili žiadne špecifické prejavy ani príznaky. Postup v prípade nežiaducich reakcií, pozri časti 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy; ATC kód: A16AB14

Deficit lyzozómovej kyslej lipázy (LAL)

Deficit LAL je zriedkavé ochorenie spojené s významnou morbiditou a mortalitou, ktoré postihuje jednotlivcov od raného detstva až do dospelosti. Deficit LAL vyskytujúci sa u dojčiat je núdzový lekárske stav s rýchlym postupom ochorenia v priebehu niekoľkých týždňov, ktorý je v priebehu prvých 6 mesiacov života zvyčajne smrteľný. Deficit LAL je autozomálne recesívne lyzozómové ochorenie s hromadením substrátu charakterizované genetickým defektom vedúcim k výraznému zníženiu alebo strate aktivity enzýmu lyzozómovej kyslej lipázy (LAL).

Nedostatočná aktivita enzýmu LAL vedie k hromadeniu esterov cholesterolu a triglyceridov v lyzozómoch rôznych bunkových populácií, orgánov a orgánových systémov, medzi nimi aj hepatocytov a makrofágov. V pečeni toto hromadenie spôsobuje hepatomegáliu, zvýšený obsah pečenevého tuku, zvýšenie hladiny transamináz nasvedčujúce chronickému poškodeniu pečene a progresiu na fibrózu, cirhózu a komplikácie ochorenia pečene v konečnom štádiu. V slezine deficit LAL spôsobuje splenomegáliu, anémiu a trombocytopéniu. Hromadenie lipidov v stene čreva spôsobuje poruchu absorpcie a zlyhanie rastu. V prípade zvýšenej hladiny cholesterolu viazaného na lipoproteíny s nízkou hustotou (*low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C*) a triglyceridov a nízkej hladiny cholesterolu viazaného na lipoproteíny s vysokou hustotou (*high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C*) je bežná dyslipidémia a je spojená so zvýšením obsahu tuku v pečeni a zvýšením hladiny transamináz. Okrem ochorenia pečene sa u pacientov s deficitom LAL vyskytuje zvýšené riziko kardiovaskulárneho ochorenia a urýchlenia aterosklerózy.

Mechanizmus účinku

Sebelipáza alfa je rekombinantná ľudská lyzozómová kyslá lipáza (rhLAL).

Sebelipáza alfa sa viaže na receptory na povrchu buniek prostredníctvom glykánov exprimovaných na bielkovine a následne sa internalizuje do lyzozómov. Sebelipáza alfa katalyzuje lyzozómovú hydrolýzu esterov cholesterolu a triglyceridov na voľný cholesterol, glycerol a voľné mastné kyseliny. Substitúcia aktivity enzýmu LAL vedie k zníženiu obsahu tuku v pečeni a hladiny transamináz a umožňuje metabolizmus esterov cholesterolu a triglyceridov v lyzozóme, čo spôsobuje zníženie hladiny LDL-C, non-HDL-C a triglyceridov a zvýšenie hladiny HDL-C. V dôsledku zníženia množstva substrátu v čreve dochádza k zlepšeniu rastu.

Klinické štúdie

Dojčatá s deficitom LAL

Štúdia LAL-CL03

LAL-CL03 bola multicentrická, otvorená, jednoramenná štúdia so sebelipázou alfa u 9 pacientov mladších ako 24 mesiacov, s potvrdenou diagnózou deficitu LAL a zlyhaním rastu, s nástupom ochorenia pred dosiahnutím veku 6 mesiacov. Pacienti mali aj rýchlo postupujúce ochorenie pečene a závažnú hepatosplenomegáliu. Medián veku pacientov na začiatku podávania lieku bol 3 mesiace (rozsah = 1 až 6 mesiacov). Medián trvania expozície sebelipázy alfa bol 55,6 mesiaca na pacienta (rozsah = 1 deň až 60 mesiacov). Pacienti dostávali počas prvých 2 týždňov sebelipázu alfa v dávke 0,35 mg/kg raz týždenne a následne dávku 1 mg/kg raz týždenne (qw). Na základe klinickej odpovede sa už po 1 mesiaci a maximálne po 20 mesiacoch od začiatku liečby dávkou 1 mg/kg qw u 6 pacientov zvýšila dávka na 3 mg/kg raz týždenne. Dvom z týchto 6 pacientov bolo následne podľa protokolu štúdie povolené ďalšie zvýšenie dávky na 5 mg/kg raz týždenne.

Účinnosť sa posudzovala porovnaním prežívania pacientov liečených sebelipázou alfa, ktorí prežili za hranicu veku 12 mesiacov v štúdii LAL-CL03, s historickou kohortou neliečených dojčiat s deficitom LAL s podobnými klinickými charakteristikami. 6 z 9 dojčiat liečených sebelipázou alfa v štúdii LAL-CL03 prežilo za hranicu veku 12 mesiacov (prežitie za hranicu veku 12 mesiacov na úrovni 67 %, 95 % IS: 30 % až 93 %). Pri pokračujúcej liečbe do veku 48 mesiacov zomrel 1 ďalší pacient vo veku 15 mesiacov. 0 z 21 pacientov v historickej kohorte prežilo za hranicu veku 8 mesiacov (prežitie za hranicu veku 12 mesiacov na úrovni 0 %, 95 % IS: 0 % až 16 %).

Sebelipáza alfa viedla k upraveniu hladín alanínaminotransferázy (*alanine aminotransferase*, ALT)/aspartátaminotransferázy (*aspartate aminotransferase*, AST) (čo poukazuje na zmiernenie pečenevého poškodenia) a prírastku telesnej hmotnosti; zlepšenie sa pozorovalo v priebehu niekoľkých prvých týždňov liečby a udržiavalo sa až do konca štúdie. Od začiatku liečby po 240. týždeň (60. mesiac) boli priemerné zníženia hladiny ALT na úrovni –43,5 U/l a hladiny AST na úrovni –45,25 U/l. Od začiatku liečby po 240. týždeň sa priemerný percentil hmotnosti vzhľadom na vek zlepšil z 12,74 % na 43,17 % a priemerné hladiny sérového albumínu sa zvýšili z 26,9 g/l na 31,98 g/l. Zvýšenie dávky na 3 mg/kg raz týždenne bolo spojené s ďalšími zlepšeniami prírastku hmotnosti, lymfadenopatie a hladiny sérového albumínu.

Štúdia LAL-CL08

Štúdia LAL-CL08 bola multicentrická, otvorená štúdia so sebelipázou alfa u 10 dojčiat vo veku ≤ 8 mesiacov, s potvrdenou diagnózou rýchlo progredujúceho deficitu LAL, ktoré si vyžadovalo rýchlu intervenciu kvôli (okrem iných prejavov) značnej abdominálnej distenzii a hepatomegálii, neprospievaniu, poruche koagulácie, závažnej anémii a/alebo súrodencovi s rýchlo progredujúcim priebehom deficitu LAL.

Medián veku pacientov v štúdii v deň ich prvej infúzie sebelipázy alfa bol 3 mesiace (rozsah: 0,5 až 4 mesiace). Osem (80 %) pacientov štúdiu dokončilo. Medián trvania expozície bol 34 mesiacov (rozsah: 1 až 37 mesiacov). U dvoch pacientov (20 %) došlo k úmrtiu a boli zaradení do kategórie predčasného ukončenia. Všetci 10 pacienti boli liečení úvodnou dávkou 1 mg/kg qw. 9 pacientom, ktorí prežili po 4. týždni, bola dávka zvýšená na 3 mg/kg qw a 7 z týchto pacientov bola, ako

umožňoval protokol štúdie, dávka následne zvýšená na 5 mg/kg qw. Jeden pacient mal dávku ešte zvýšenú na 7,5 mg/kg qw. U dvoch pacientov bola následne dávka znížená, čo sa udialo po úspešnej transplantácii; jeden pacient podstúpil BMT a ďalší pacient podstúpil HSCT. Percentá (95 % interval spoľahlivosti, IS) pacientov preživších do 12, 18, 24 a 36 mesiacov veku boli 90 %, (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) a 75 % (34,9 %; 96,8 %), v uvedenom poradí. Dvaja pacienti boli v čase dokončenia štúdie vo veku < 36 mesiacov a boli vyradení z analýzy prežitia do 36 mesiacov. Zníženie hladín AST, gamaglutamyltransferázy (GGT) a celkového bilirubínu a zvýšenie hladiny sérového albumínu sa pozorovalo v celej populácii štúdie, s mediánom zmeny od začiatku štúdie do posledného stanovenia -34,5 U/l, -66,67 IU/l, -63,64 μmol/l a 33,33 g/l, v uvedenom poradí.

Výška a telesná hmotnosť sa zvyšovali postupne. Medián zmien Z-skóre telesnej hmotnosti vzhľadom na výšku (*weight for height, WFH*) sa od začiatku štúdie v 4. týždni znížil. Počnúc 24. týždňom sa postupne zlepšoval. V 144. týždni od začiatku štúdie bol medián zmeny Z-skóre WFH 3,07 (rozsah -1,0; 5,3).

Deti a dospelí s deficitom LAL

Štúdia LAL-CL02

Štúdia LAL-CL02 bola multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia u 66 detí a dospelých s deficitom LAL. Pacienti boli randomizovaní tak, aby dostávali sebelipázu alfa v dávke 1 mg/kg (n = 36) alebo placebo (n = 30) raz za dva týždne (qow) počas 20 týždňov v rámci dvojito zaslepenej časti štúdie. Priemerný vekový rozsah pri randomizácii bol 16,5 roka, rozsah 4–58 rokov (36 % bolo vo veku < 12 rokov a 71 % pacientov bolo vo veku < 18 rokov). Na zaradenie do štúdie museli mať pacienti hladinu ALT $\geq$ 1,5-násobok horného limitu normálu (ULN). Väčšina pacientov (58 %) mala hladinu LDL cholesterolu pri zaradení do štúdie > 190 mg/dl a 24 % pacientov s hladinou LDL cholesterolu > 190 mg/dl užívalo lieky na zníženie hladiny lipidov. Spomedzi 32 pacientov, ktorí pri zaradení do štúdie podstúpili biopsiu pečene, 100 % malo fibrózu a 31 % malo cirhózu. Vekový rozsah pacientov s preukázanou cirhózou na základe biopsie bol 4-21 rokov.

Hodnotili sa tieto sledované parametre: normalizácia hladiny ALT, zníženie hladiny LDL cholesterolu, zníženie hladiny iného cholesterolu ako HDL, normalizácia hladiny AST, zníženie hladiny triglyceridov, zvýšenie hladiny HDL cholesterolu, zníženie obsahu tuku v pečeni na základe vyšetrenia magnetickou rezonanciou typu MEGE (multi-echo gradient echo) a zlepšenie steatózy pečene merané morfometriou.

V skupine liečenej sebelipázou alfa sa v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo pozorovalo štatisticky významné zlepšenie viacerých sledovaných parametrov po skončení 20-týždňovej dvojito zaslepenej časti štúdie, ako je to uvedené v tabuľke 3. Absolútne zníženie priemernej hladiny ALT bolo na úrovni -57,9 U/l (-53 %) v skupine liečenej sebelipázou alfa a na úrovni -6,7 U/l (-6 %) v skupine dostávajúcej placebo.

Tabuľka 3: Primárne a sekundárne sledované parametre účinnosti v štúdiu LAL-CL02

Sledovaný parameter	Sebelipáza alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	Hodnota P ^d
Primárny sledovaný parameter			
Normalizácia ALT ^a	31 %	7 %	0,0271
Sekundárne sledované parametre			
LDL cholesterol, priemerná % zmena od začiatku štúdie	-28 %	-6 %	< 0,0001
Iný cholesterol ako HDL, priemerná % zmena od začiatku štúdie	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalizácia AST ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglyceridy, priemerná % zmena od začiatku štúdie	-25 %	-11 %	0,0375

HDL cholesterol, priemerná % zmena od začiatku štúdie	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Obsah tuku v pečeni ^c , priemerná % zmena od začiatku štúdie	-32 %	-4 %	< 0,0001

- ^a Podiel pacientov, ktorí dosiahli normalizáciu definovanú ako 34 alebo 43 U/l, v závislosti od veku a pohlavia.
- ^b Podiel pacientov, ktorí dosiahli normalizáciu definovanú ako 34–59 U/l, v závislosti od veku a pohlavia. Hodnotené u pacientov s abnormálnymi počiatočnými hodnotami (n = 36 pre sebelipázu alfa, n = 29 pre placebo).
- ^c Hodnotené u pacientov s vykonaným vyšetrením MRI typu MEGE (n = 32 pre sebelipázu alfa, n = 25 pre placebo).
- ^d Hodnoty P pochádzajú z Fisherovho exaktného testu pre sledované parametre normalizácie a z Wilcoxonovho testu súčtu poradí pre všetky ostatné sledované parametre.

Pre podskupinu pacientov (n = 26) boli k dispozícii spárované biopsie pečene získané na začiatku štúdie a v 20. týždni. Spomedzi pacientov so spárovanými biopsiami pečene dosiahlo 63 % (10/16) pacientov liečených sebelipázou alfa zlepšenie v steatóze pečene (zníženie o aspoň ≥5 %) meranej morfometriou v porovnaní so 40 % (4/10) pacientov dostávajúcich placebo. Tento rozdiel nebol štatisticky významný.

Otvorená časť štúdie

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdie LAL-CL02 mohli pokračovať v liečbe počas otvorených častí štúdie. 66 pacientov bolo zaradených do prvej otvorenej časti štúdie (do 130 týždňov) s dávkou sebelipázy alfa 1 mg/kg raz za dva týždne. U pacientov, ktorí dostávali sebelipázu alfa počas dvojito zaslepenej časti, sa udržali zníženia hladiny ALT počas prvých 20 týždňov liečby a pozorovali sa ďalšie zlepšenia lipidových parametrov vrátane hladiny LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Dvanástim (12) zo 66 pacientov v otvorenej časti štúdie sa zvýšila dávka na 3 mg/kg raz za dva týždne na základe klinickej odpovede.

Pacienti dostávajúci placebo mali počas dvojito zaslepenej časti štúdie trvalo zvýšené hladiny transamináz v sére a abnormálne hladiny lipidov v sére. V súlade s pozorovaniami u pacientov liečených sebelipázou alfa počas dvojito zaslepenej časti štúdie viedlo začatie liečby sebelipázou alfa počas otvorenej časti štúdie k rýchlym zlepšeniam hladiny ALT a lipidových parametrov vrátane hladín LDL cholesterolu a HDL cholesterolu.

Zlepšenie hladín ALT a lipidových parametrov (hladiny LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu) sa udržiavalo počas otvorenej časti predĺženia liečby trvajúcej až 256 týždňov (5 rokov), pri celkovom priemernom trvaní liečby 42,5 mesiaca.

Štúdia LAL-CL01/LAL-CL04

V samostatnej otvorenej štúdii (LAL-CL01/LAL-CL04) u dospelých pacientov s deficitom LAL sa zlepšenia hladín transamináz a lipidov v sére udržali počas 260-týždňového obdobia liečby. Osem z deviatich pacientov prestúpilo po 4 týždňoch liečby zo štúdie LAL-CL01 (0,35 mg/kg qw, 1 mg/kg qw alebo 3 mg/kg qw) do štúdie LAL-CL04 (1 mg/kg qow alebo 3 mg/kg qow), pričom 5 pacienti dostali dávku 1 mg/kg qow a 3 pacienti dostali dávku 3 mg/kg qow. Počas obdobia bez liečby sebelipázou alfa sa u pacientov pozorovalo zvýšenie sérových aminotransferáz a LDL-cholesterolu a zníženie HDL-cholesterolu.

Štúdia LAL-CL06

LAL-CL06 bola multicentrická, otvorená štúdia s 31 deťmi a dospelými s deficitom LAL a jej dizajn umožňoval zaradiť pacientov, ktorí neboli vhodní na zaradenie do predchádzajúcich klinických štúdií kvôli veku, progresii ochorenia, predchádzajúcej liečbe hematopoetickými kmeňovými bunkami alebo pečenej transplantácii, menej častým prejavom ochorenia alebo črtám ochorenia, ktoré vylučovali účasť v štúdii kontrolovanej placebom. Najmenej 4 pacienti v štúdii boli vo veku medzi 2 až 4 rokmi. Štúdia pozostávala z obdobia skríningu trvajúceho až 45 dní, obdobia liečby trvajúceho až 96 týždňov

a predĺženého obdobia liečby trvajúceho až 48 týždňov (celkovo až 144 týždňov liečby). Medián trvania expozície sebelipázy alfa bol 33 mesiacov (rozsah: 14 až 33,5 mesiaca).

Dvadsaťosem z 31 pacientov dokončilo 96-týždňové obdobie liečby (1 pacient ukončil liečbu v 61. týždni z dôvodu stiahnutia súhlasu, 1 pacientka v 64. týždni z dôvodu gravidity a 1 pacient v 76. týždni z dôvodu prechodu na komerčne dostupnú liečbu). Dvadsaťpäť z 28 pacientov, ktorí dokončili 96-týždňové obdobie liečby, pokračovali v liečbe sebelipázou alfa počas predĺženého liečebného obdobia. Všetci 31 pacienti dostávali sebelipázu alfa v úvodnej dávke 1 mg/kg qow. Trinástim z 31 pacientov bola dávka zvýšená, ako to umožňoval protokol štúdie. Jedenástim z týchto trinástich pacientov bola začiatočná dávka 1 mg/kg qow zvýšená na 3 mg/kg qow a 4 z týchto pacientov bola dávka ďalej zvýšená na 3 mg/kg qw.

Hladiny sérových transamináz (ALT/AST) boli na začiatku štúdie zvýšené u približne 75 % pacientov a približne u polovice pacientov boli hladiny $> 1,5 \times \text{ULN}$. Zníženie AST a ALT bolo evidentné okolo 4. týždňa a pretrvávalo počas dlhodobej liečby sebelipázou alfa, pričom priemerné zmeny od začiatku štúdie do 144. týždňa boli $-40,3 \text{ U/l}$ ($-32,0 \%$) a $-42,2 \text{ U/l}$ ($34,2 \%$), v uvedenom poradí.

Krátko po začatí liečby (v 4. týždni) sa pozorovalo prechodné zvýšenie hladín celkového cholesterolu, non-HDL-C a LDL-C a pri ďalšom hodnotení v 8. týždni hladiny klesli pod hodnotu na začiatku štúdie. Toto pozorovanie zodpovedá mobilizácii kumulovaných lipidových substrátov z postihnutých tkanív a pozorovalo sa aj v predchádzajúcich klinických štúdiách so sebelipázou alfa. Pokračujúca dlhodobá liečba sebelipázou alfa spôsobila zlepšenie lipidového profilu v sére, pričom priemerné zmeny od začiatku štúdie do 144. týždňa boli pre LDL-C, triglyceridy a non-HDL-C $-54,2 \text{ mg/dl}$, $-47,5 \text{ mg/dl}$ a $-63,7 \text{ mg/dl}$, v uvedenom poradí a priemerné percentuálne zmeny boli $-31,2 \%$, $-19,1 \%$ a $-30,3 \%$, v uvedenom poradí. Pozorovalo sa zvýšenie hladín HDL-C, s priemerným zvýšením od začiatku štúdie do 144. týždňa $10,2 \text{ mg/dl}$ a priemerným percentuálnym zvýšením $39,7 \%$.

Údaje z biopsií pečene v detskej a dospeljej populácii

Biopsia pečene je napriek obmedzeniam, ako sú variabilita vzorky, prípadné komplikácie invazívneho výkonu a subjektívne hodnotenie akceptovaným štandardom pre histologické zhodnotenie aktivity pečenevého ochorenia a fibrózy.

Biopsie pečene od 59 pacientov zaradených do štúdií LAL-CL02 a LAL-CL06 boli hodnotené v centrálnom zariadení nezávislými patológmi, ktorí boli zaslepení s ohľadom na načasovanie hodnotenia a pridelenú liečbu. Vo všetkých biopsiách boli semikvantitatívne hodnotené histologické znaky ako Ishakovo skóre fibrózy, portálny zápal, lobulárny zápal, makrovezikulárna steatóza a mikrovezikulárna steatóza. Na kvantifikáciu percenta steatózy, fibrogénnych buniek, kolagénu a makrofágov sa používala počítačovo-asistovaná morfolometria.

Ishakovo skóre fibrózy bolo hodnotiteľné v biopsiách pečene u 59 pacientov na začiatku štúdie a 38 pacientov v 12. mesiaci (myslené po 12 mesiacoch expozície sebelipázy alfa). Ishakovo skóre na začiatku štúdie aj v 12. mesiaci malo 36 pacientov.

Na začiatku štúdie mali 3 z 59 pacientov (5 %) Ishakovo skóre 0 (žiadna fibróza) a 15 pacientov (25 %) malo Ishakovo skóre 6, čo poukazovalo na vznikajúcu alebo pokročilú cirhózu. Ishakovo skóre sa zlepšilo do 12. mesiaca, keď 9 z 38 pacientov (24 %) malo Ishakovo skóre 0 a 7 pacientov (18 %) malo Ishakovo skóre 6. Celkovo sa u 31 z 36 pacientov (86,1 %) v 12. mesiaci Ishakovo skóre zlepšilo alebo nezhoršilo. U 10 pacientov (28 %) sa od začiatku štúdie do 12. mesiaca Ishakovo skóre znížilo o ≥ 2 body, čo zahŕňalo zmenu zo stupňa 2 na stupeň 0, zo stupňa 3 na stupeň 1 a 0 a zo stupňa 5 na stupeň 0 (> 3 -bodové zníženie) a zo stupňa 6 na stupeň 4 a 3. U týchto 10 pacientov s ≥ 2 -bodovým znížením Ishakovho skóre došlo celkovo v tom istom časovom období aj k následnému zlepšeniu iných so štúdiou spojených hodnotení ako zníženie ALT, LDL-C, HDL-C a non-HDL-C.

Na základe kritérií vhodnosti sa u pacientov v štúdiu LAL-CL06, vzhľadom na pokročilejšie ochorenie pečene na začiatku štúdie, vo všeobecnosti očakávali cirhóza a neovplyvniteľná choroba vo väčšom rozsahu, než u pacientov v štúdiu LAL-CL02. Nálezy z biopsií pečene v štúdiách LAL-CL02 a LAL-CL06 boli navzájom konzistentné. Na začiatku oboch štúdií mala väčšina pacientov

mikrovezikulárnu steatózu (57 z 59, 97 %), vrátane 45 z 59 pacientov (76 %) so skóre 4 (stupnica 0-4, pričom 4 bolo definované ako ťažká, čomu zodpovedalo > 66 % postihnutia/nahradenia hepatocytov), čo sa očakávalo vzhľadom na prítomné ochorenie. V 12. mesiaci percento pacientov s ťažkou mikrovezikulárnou steatózou kleslo, pričom 17 z 38 pacientov (45 %) malo > 66 % postihnutia/nahradenia hepatocytov (skóre 4).

Pediatrická populácia

Osemdesiatosem zo 125 pacientov (70 %), ktorí dostávali sebelipázu alfa počas klinických štúdií, bolo vo vekovom rozsahu pediatrickej populácie alebo dospievajúcich (1 mesiac až 18 rokov) v čase prvej dávky. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8 a 5.1.

Register prípadov deficitu LAL

Lekári alebo zdravotnícki pracovníci sa nabádajú, aby sa podieľali na vytváraní registra prípadov deficitu LAL a nahlásili doň všetkých pacientov diagnostikovaných s deficitom LAL.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti sebelipázy alfa u detí a dospelých sa stanovili s použitím populačnej farmakokinetickej analýzy 102 pacientov s deficitom LAL, ktorí dostávali intravenózne infúzie sebelipázy alfa v 4 klinických štúdiách LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 a LAL-CL06 (tabuľka 4). Predikované farmakokinetické a expozičné parametre sebelipázy alfa z klinických skúšaní sú uvedené podľa vekových skupín v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Priemerné (SD) predikované farmakokinetické a expozičné parametre po opakovanom podaní sebelipázy alfa v dávke 1 mg/kg u pacientov s deficitom LAL podľa vekových skupín

Parameter	Vek < 4 roky (n = 5)	Vek 4 až < 12 rokov (n = 32)	Vek 12 až < 18 rokov (n = 34)	≥ 18 rokov (n = 31)
CL (l/hod)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/hod)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V _c (l)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
V _{ss} (l)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{1/2β} (hod)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng × hod/ml)	521 (174)	1 410 (774)	1 610 (658)	2 060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Pozn: Odhady sú odvodené z údajov zo štúdií LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 a LAL-CL06.

AUC_{ss} = plocha pod krivkou sérová koncentrácia-čas v rovnovážnom stave; CL = klírens; C_{max,ss} = maximálna pozorovaná sérová koncentrácia v podmienkach rovnovážneho stavu; PK = farmakokinetika (farmakokinetiky); Q = periférny klírens; t_{1/2β} = terminálny polčas eliminácie; V_c = centrálny distribučný objem, V_{ss} = distribučný objem v rovnovážnom stave

Linearita/nelinearita

Vzhľadom na obmedzené údaje pri vyšších expozíciách nie je možné urobiť žiadne závery o linearite sebelipázy alfa. Pri dávkovaní 1 mg/kg alebo 3 mg/kg každý druhý týždeň sa nepozoruje žiadna kumulácia lieku, pozorovania kumulácie lieku pri dávke 3 mg/kg každý druhý týždeň sú však založené na obmedzenom počte pacientov. Po podaní raz týždenne sa kumulácia nepredpokladá vzhľadom na relatívne rýchly klírens lieku.

Osobitné populácie

V kovariačnej analýze populačného farmakokinetického modelu pre sebelipázu alfa sa zistilo, že vek, pohlavie a enzymatické dozrievanie nemali významný vplyv na hodnoty klírensu lieku (*clearance*, CL) a centrálny distribučný objem (*central volume of distribution*, V_c) sebelipázy alfa. Pre CL sú

telesná hmotnosť a plocha povrchu tela významné kovarianty. Sebelipáza alfa sa tiež neskúmala u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších.

K dispozícii sú obmedzené informácie o farmakokinetických vlastnostiach sebelipázy alfa v nebelošských etnických skupinách.

Sebelipáza alfa je bielkovina a očakáva sa, že sa metabolicky degraduje peptidovou hydrolýzou. Preto sa neočakáva, že by porucha funkcie pečene mala vplyv na farmakokinetické vlastnosti sebelipázy alfa. O pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene nie je k dispozícii dostatok údajov.

Eliminácia sebelipázy alfa obličkami sa považuje za menej významnú cestu pre klírens. O pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek nie je k dispozícii dostatok údajov.

Imunogenita

Tak ako pri všetkých terapeutických bielkovinách existuje možnosť imunogenity (pozri časť 4.8).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a opíc alebo fertility, embryofetálneho, perinatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov a králikov neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie chronickej toxicity u nedospelých makakov dlhochvostých nepreukázali žiadnu toxicitu pri dávkach do 3-násobku odporúčanej dávky u dojčiat a do 10-násobku odporúčanej dávky u dospelých/detí. Nezistili sa žiadne nežiaduce účinky pri dávkach do minimálne 10-násobku odporúčanej dávky u dospelých/detí v štúdiách embryofetálneho vývinu u potkanov a králikov a pri dávkach do 10-násobku odporúčanej dávky u dospelých/detí v štúdiách fertility a perinatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov.

Štúdie na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu sebelipázy alfa sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

citrónan sodný
kyselina citrónová, monohydrát
ľudský sérový albumín
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 2 roky.

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná po dobu maximálne 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo maximálne 12 hodín pri teplote nižšej ako 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, časy uchovávaní počas používania a podmienky pred použitím sú v zodpovednosti používateľa, pričom tento čas by za normálnych okolností nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C alebo maximálne 12 hodín pri teplote nižšej ako 25°C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho skla (typu I) s gumovou zátkou zo silikonizovaného butylu a hliníkovým uzáverom s plastovým odklápacím viečkom, obsahujúca 10 ml koncentrátu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka KANUMY je určená len na jednorazové použitie. KANUMA sa musí zriediť infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) použitím aseptickkej metódy. Zriedený roztok sa má podávať pacientom pomocou infúznej súpravy s nízkym viazaním bielkovín vybavenej 0,2 µm integrovaným filtrom s nízkym viazaním bielkovín s povrchovou plochou väčšou ako 4,5 cm² (podľa dostupnosti), aby nedošlo k oklúzii filtra.

Príprava infúzie sebelipázy alfa

KANUMA sa má pripraviť a používať podľa nasledujúceho postupu. Má sa použiť aseptická metóda.

- Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú zriediť na infúziu, sa má stanoviť na základe hmotnosti pacienta a predpísanej dávky.
- Odporúča sa pred riedením nechať injekčné liekovky s KANUMOU dosiahnuť teplotu medzi 15 a 25 °C, aby sa minimalizoval potenciál tvorby bielkovinových častíc sebelipázy alfa v roztoku. Injekčné liekovky sa nemajú nechávať mimo chladničky dlhšie ako 24 hodín pred riedením na infúziu. Injekčné liekovky sa nemajú uchovávať v mrazničke, ohrievať externým zdrojom tepla ani v mikrovlnnej rúre a majú sa chrániť pred svetlom.
- Injekčné liekovky sa nemajú pretrepávať. Pred riedením sa má koncentrát v injekčných liekovkách vizuálne skontrolovať; koncentrát má byť číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až mierne sfarbený (žltý). Vzhľadom na bielkovinový charakter lieku môže byť v koncentráte v injekčných liekovkách prítomná mierna flokulácia (napr. tenké priehľadné vlákna), ktorá je prijateľná na použitie.
- Nepoužívajte, ak je koncentrát zakalený alebo ak sa v ňom nachádzajú cudzie častice.
- Z každej injekčnej liekovky sa má pomaly odobrať maximálne 10 ml koncentrátu a zriediť infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). V tabuľke 5 nájdete odporúčané celkové infúzne objemy podľa rozsahu hmotnosti. Roztok sa má jemne premiešať a nemá sa pretrepávať.

Tabuľka 5: Odporúčané infúzne objemy*

Rozmedzie hmotnosti (kg)	Dávka 1 mg/kg	Dávka 3 mg/kg	Dávka 5 mg/kg**
	Celkový infúzny objem (ml)	Celkový infúzny objem (ml)	Celkový infúzny objem (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

* Infúzny objem má byť založený na predpísanej dávke a má sa pripraviť na konečnú koncentráciu sebelipázy alfa na úrovni 0,1-1,5 mg/ml.

** U pacientov s deficitom LAL, ktorý sa prejavil v priebehu prvých 6 mesiacov života, ktorí nedosiahli optimálnu klinickú odpoveď s dávkou 3 mg/kg.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1033/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. augusta 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A
POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Kanumy na trh musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte získať súhlas príslušného vnútroštátneho orgánu s obsahom a formátom vzdelávacieho materiálu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a všetkých ostatných aspektov programu.

Účelom vzdelávacieho materiálu je podnietiť zdravotníckych pracovníkov, aby nahlasovali pacientov do prospektívneho registra prípadov ochorenia a klinických výsledkov pacientov s deficitom lyzozómovej kyslej lipázy (LAL) s cieľom monitorovať účinnosť a bezpečnosť Kanumy (register prípadov deficitu LAL) s osobitným dôrazom na reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie a na tvorbu protiliekových protilátok (ADA) ovplyvňujúcich odpoveď na liek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa očakáva, že budú používať Kanumu, mali prístup k vzdelávaciemu materiálu. Vzdelávacie materiály pre lekárov má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- príručku pre zdravotníckych pracovníkov.

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať tieto základné prvky:

- upozornenia a opatrenia v súvislosti s rizikom precitlivenosti vrátane anafylaxie alebo tvorby ADA s konkrétnymi informáciami o príznakoch, čase nástupu a závažnosti,
- informácie o tom, ako postupovať v prípade pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie,
- podrobnosti o tom, ako monitorovať potenciálnu tvorbu ADA po začatí liečby Kanumou, najmä u pacientov dostávajúcich Kanumu, u ktorých sa vyskytli klinicky významné reakcie z precitlivenosti alebo potenciálna strata klinickej odpovede,
- informáciu pre zdravotníckych pracovníkov, že je zodpovednosťou držiteľa rozhodnutia o registrácii poskytnúť test na monitorovanie pacientov pozitívnych na ADA vrátane spôsobov, ako si tento test vyžiadať,
- informácie o priebežnom registri prípadov deficitu LAL vrátane významu nahlasovania pacientov, a to aj tých, ktorí nie sú liečení Kanumou, a o spôsoboch účasti.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná do určeného termínu nižšie uvedené opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Register prípadov deficitu LAL: neintervenčný, multicentrický, prospektívny register prípadov ochorenia a klinických výsledkov pacientov s deficitom lyzozómovej kyslej lipázy (LAL) s cieľom lepšie pochopiť toto ochorenie, jeho postup a všetky súvisiace komplikácie a vyhodnotiť dlhodobú účinnosť (normalizáciu funkcie obličiek) a bezpečnosť Kanumy (najmä reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie a tvorbu protiliekových protilátok s potenciálnym vplyvom na odpoveď na liek) podľa schváleného protokolu.	Predbežné správy sa očakávajú každé 2 roky Záverečná správa zo štúdie sa očakáva v januári 2027.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA

1. NÁZOV LIEKU

KANUMA 2 mg/ml infúzny koncentrát
sebelipase alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentráta obsahuje 2 mg sebelipázy alfa. Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg sebelipázy alfa v 10 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
citrónan sodný
kyselina citrónová, monohydrát
ľudský sérový albumín
voda na injekcie

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s objemom 10 ml
20 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na intravenózne použitie po zriedení.
Nepretrepávajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1033/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}

NN {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE 10 ml INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

KANUMA 2 mg/ml sterilný koncentrát
sebelipase alfa
na i.v. použitie po zriedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

20 mg/10 ml

6. INÉ

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

KANUMA 2 mg/ml infúzny koncentrát sebelipáza alfa (sebelipase alfa)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je KANUMA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete KANUMU
3. Ako sa KANUMA podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať KANUMU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je KANUMA a na čo sa používa

KANUMA obsahuje liečivo sebelipázu alfa. Sebelipáza alfa je podobná prirodzene sa vyskytujúcej enzýmu lyzozómovej kyslej lipáze (LAL), ktorý telo používa na rozkladanie tukov. Používa sa na liečbu pacientov každého veku s deficitom lyzozómovej kyslej lipázy (deficitom LAL).

Deficit LAL je genetické ochorenie, ktoré spôsobuje poškodenie pečene, vysokú hladinu cholesterolu v krvi a iné komplikácie v dôsledku hromadenia určitých druhov tukov (esterov cholesterolu a triglyceridov).

Ako KANUMA účinkuje

Tento liek je substitučná enzýmová terapia. To znamená, že nahrádza chýbajúci alebo poškodený enzým LAL u pacientov s deficitom LAL. Tento liek účinkuje tak, že znižuje hromadenie tuku, ktoré spôsobuje zdravotné komplikácie vrátane narušenia rastu, poškodenia pečene a srdcových komplikácií. Zlepšuje aj hladiny tukov v krvi vrátane zvýšenej hladiny LDL (zlého cholesterolu) a triglyceridov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete KANUMU

KANUMU nesmiete dostať

- Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytli život ohrozujúce alergické reakcie na sebelipázu alfa, ktoré sa nedajú potlačiť, keď vy alebo vaše dieťa znova dostanete liek alebo na vajcia alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kanumu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik alebo zdravotnú sestru.

- Ak sa vy alebo vaše dieťa liečite KANUMOU, môže sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytnúť vedľajší účinok počas podávania lieku alebo v priebehu niekoľkých hodín po infúzii (pozri časť 4). Je známy ako reakcia na infúziu, ktorá môže byť niekedy závažná a môže zahŕňať alergickú reakciu, ktorá môže byť život ohrozujúca a môže si vyžadovať lekárske ošetrovanie. Po prvom podaní KANUMY vám alebo vášmu dieťaťu máte byť sledovaní zdravotníckym pracovníkom počas 1 hodiny, aby sa spozorovali akékoľvek prejavy reakcie na infúziu. **Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne takáto závažná reakcia na infúziu, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.** Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne reakcia na infúziu, vy alebo vaše dieťa môžete dostať ďalšie lieky na liečbu alebo prevenciu budúcich reakcií. Medzi tieto lieky môžu patriť antihistaminiká, lieky na zníženie horúčky a/alebo kortikosteroidy (druh protizápalových liekov). Ak je reakcia na infúziu závažná, váš lekár môže zastaviť infúziu KANUMY a začať vám alebo vášmu dieťaťu podávať vhodné lieky.
- Počas liečby môže dôjsť k vzniku krvných bielkovín proti KANUME, nazývaných tiež protilátky proti lieku. Ak spozorujete zníženie účinnosti KANUMY, povedzte to svojmu lekárovi.
- Tento liek môže obsahovať vaječné bielkoviny. Ak vy alebo vaše dieťa máte alergiu na vajcia alebo alergie na vajcia v anamnéze, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri časť **KANUMU nesmiete dostať**).

Iné lieky a KANUMA

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo

Nie sú k dispozícii údaje o použití sebelipázy alfa u tehotných žien. Ak ste tehotná, v rámci preventívneho opatrenia nemáte byť liečená KANUMOU.

Dojčenie

Nie je známe, či sebelipáza alfa prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte alebo dojčenie plánujete, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár vám pomôže s rozhodnutím, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu KANUMOU, s ohľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby KANUMOU.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

KANUMA môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Medzi vedľajšie účinky sebelipázy alfa patrí závrat, ktorý môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

KANUMA obsahuje sodík

Tento liek, pokiaľ je zriedený infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na intravenózne použitie, obsahuje 33 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v odporúčanej dávke. To sa rovná 1,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste vy alebo vaše dieťa na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

3. Ako sa KANUMA podáva

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka, ktorú vy alebo vaše dieťa dostanete, závisí od vašej telesnej hmotnosti alebo telesnej hmotnosti vášho dieťaťa.

Dojčatá (vo veku < 6 mesiacov)

U pacientov, ktorí majú prejavy a príznaky ochorenia v dojčenskom veku, je odporúčaná začiatočná dávka 1 mg/kg alebo 3 mg/kg raz týždenne. Na základe odpovede vášho dieťaťa na liečbu možno zvážiť úpravy dávky.

Deti a dospelí

Odporúčaná dávka je 1 mg na kg telesnej hmotnosti raz za dva týždne infúziou do žily. Úpravy dávky sa môžu zvážiť na základe toho, ako dobre vy alebo vaše dieťa reagujete na liečbu.

Každá infúzia bude trvať približne 1 až 2 hodiny. Váš lekár alebo zdravotná sestra môžu vás alebo vaše dieťa sledovať počas ďalšej hodiny po infúzii. Liečba KANUMOU sa má začať v čo najmladšom veku a je určená na dlhodobé používanie.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám alebo vášmu dieťaťu podá KANUMU infúziou do žily. Liek sa pred podaním vám alebo vášmu dieťaťu zriedi.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov sa pozorovali počas podávania lieku alebo krátko potom vedľajšie účinky (reakcie na infúziu). Medzi najzávažnejšie vedľajšie účinky môže patriť alergická reakcia (vyskytuje sa veľmi často [môže postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí] u dojčiat mladších ako 6 mesiacov alebo často [môže postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí] u detí a dospelých) s príznakmi zahŕňajúcimi ťažkosti s dýchaním, rýchle dýchanie, rýchly srdcový tep, nepríjemný pocit v hrudi, mierny opuch očných viečok, červené oči, výtok z nosa, návaly horúčavy, žihľavku, svrbenie, hnačku, bledosť, sipot, nízky obsah kyslíka v krvi, sčervenenie kože a podráždenosť. **Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytnú takéto príznaky, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.** Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne reakcia na infúziu, vy alebo vaše dieťa môžete dostať ďalšie lieky na liečbu alebo prevenciu budúcich reakcií. Ak je reakcia na infúziu závažná, váš lekár môže zastaviť infúziu KANUMY do žily a začať podávať vhodné lieky.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) vedľajšie účinky hlásené u dojčiat (vo veku 1 až 6 mesiacov) sú:

Precitlivenosť (podráždenosť, nepokoj, vracanie, žihľavka, ekzém, svrbenie, bledosť a precitlivenosť na liek), závažné alergické reakcie (anafylaktické reakcie)

Opuch očného viečka

Rýchly srdcový tep

Ťažkosti s dýchaním

Hnačka, vracanie

Vyrážka, vyvýšená vyrážka

Horúčka

Znížený obsah kyslíka v krvi, zvýšený krvný tlak, rýchle dýchanie, vznik krvných bielkovín

Veľmi časté (môžu postihovať 1 alebo viac z 10 osôb) vedľajšie účinky hlásené u detí a dospievajúcich (vo veku 4 až 18 rokov) a dospelých sú:

Precitlivenosť (zimnica, ekzém, opuch hrdla, nevoľnosť, svrbenie a žihľavka)

Závrat

Bolesť žalúdka, hnačka

Únava, horúčka

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) vedľajšie účinky hlásené u detí a dospievajúcich (vo veku 4 až 18 rokov) a dospelých sú:

Závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia)

Rýchly srdcový tep

Červená koža, nízky krvný tlak

Dýchavičnosť

Nadúvanie žalúdka
Vyrážka, červená opuchnutá koža
Neprijemný pocit na hrudi, reakcie v mieste podania infúzie

Frekvencia, typ a závažnosť vedľajších účinkov u detí sú podobné ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať KANUMU

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2°C-8°C). Neuchováajte v mrazničke. Nepretrepávajte. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

V prípade zriedených roztokov sa odporúča okamžité použitie. Ak sa zriedený roztok nepoužije ihneď, možno ho uchovávať po dobu maximálne 24 hodín pri teplote 2°C až 8°C alebo maximálne 12 hodín pri teplote nižšej ako 25°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo KANUMA obsahuje

- Liečivo je sebelipáza alfa. Každý ml koncentrátu obsahuje 2 mg sebelipázy alfa. Každá injekčná liekovka obsahuje 20 mg sebelipázy alfa v 10 ml.
- Ďalšie zložky sú citrónan sodný (pozri časť 2, odsek „KANUMA obsahuje sodík“), kyselina citrónová, monohydrát, ľudský sérový albumín a voda na injekcie.

Ako vyzerá KANUMA a obsah balenia

KANUMA sa dodáva ako infúzny koncentrát (sterilný koncentrát). Je to číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až mierne sfarbený roztok.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka obsahujúca 10 ml koncentrátu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA

Veľká Británia

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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.U.
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: 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

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

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Každá injekčná liekovka KANUMY je určená len na jednorazové použitie. KANUMA sa musí zriediť infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9%) použitím aseptickú metódu. Zriedený roztok sa má podávať pacientom pomocou infúznej súpravy s nízkym viazaním bielkovín vybavené 0,2 µm integrovaným filtrom s nízkym viazaním bielkovín s povrchovou plochou väčšou ako 4,5 cm² (podľa dostupnosti), aby nedošlo k oklúzii filtra.

Príprava infúzie sebelipázy alfa

KANUMA sa má pripraviť a používať podľa nasledujúceho postupu. Má sa použiť aseptická metóda.

- Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú zriediť na infúziu, sa má stanoviť na základe hmotnosti pacienta a predpísanej dávky.
- Odporúča sa pred riedením nechať injekčné liekovky s KANUMOU dosiahnuť teplotu medzi 15 a 25 °C, aby sa minimalizoval potenciál tvorby bielkovinových častíc sebelipázy alfa v roztoku. Injekčné liekovky sa nemajú nechávať mimo chladničky dlhšie ako 24 hodín pred riedením na infúziu. Injekčné liekovky sa nemajú uchovávať v mrazničke, ohrievať externým zdrojom tepla ani v mikrovlnnej rúre a majú sa chrániť pred svetlom.
- Injekčné liekovky sa nemajú pretrepávať. Pred riedením sa má koncentrát v injekčných liekovkách vizuálne skontrolovať. Koncentrát má byť číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až mierne sfarbený (žltý). Vzhľadom na bielkovinový charakter lieku môže byť v koncentráte v injekčných liekovkách prítomná mierna flokulácia (napr. tenké priehľadné vlákna), ktorá je prijateľná na použitie.
- Nepoužívajte, ak je koncentrát zakalený alebo ak sa v ňom nachádzajú cudzie častice.
- Z každej injekčnej liekovky sa má pomaly odobrať maximálne 10 ml koncentrátu a zriediť infúznym roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). V tabuľke 1 nájdete odporúčané celkové infúzne objemy podľa rozsahu hmotnosti. Roztok sa má jemne premiešať a nemá sa pretrepávať.

Tabuľka 1: Odporúčané infúzne objemy*

Rozsah hmotnosti (kg)	Dávka 1 mg/kg	Dávka 3 mg/kg	Dávka 5 mg/kg**
	Celkový infúzny objem (ml)	Celkový infúzny objem (ml)	Celkový infúzny objem (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

* Infúzny objem má byť založený na predpísanej dávke a má sa pripraviť na konečnú koncentráciu sebelipázy alfa na úrovni 0,1-1,5 mg/ml.

** U pacientov s deficitom LAL, ktorý sa prejavil v priebehu prvých 6 mesiacov života, ktorí nedosiahli optimálnu klinickú odpoveď s dávkou 3 mg/kg.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.