

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

KANUMA 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 2 mg sebelipaze alfa*.

Ena viala z 10 ml vsebuje 20 mg sebelipaze alfa.

* pridobljena iz jajčnega beljaka transgene kokoši vrste *Gallus* s pomočjo rekombinantne DNA (rDNA) tehnologije.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 33 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

bistra do rahlo motna, brezbarvna do rahlo obarvana raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo KANUMA je indicirano za dolgotrajno nadomestno encimsko zdravljenje pri bolnikih vseh starosti s pomanjkanjem lizosomske kisle lipaze (LAL - lysosomal acid lipase).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom KANUMA mora nadzirati zdravstveni delavec z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem LAL, drugimi presnovnimi boleznimi ali kroničnimi boleznimi jeter. Zdravilo KANUMA mora dajati usposobljen zdravstveni delavec, ki obvlada obravnavo nujnih zdravstvenih primerov.

Odmerjanje

Pomembno je, da se zdravljenje uvede čim prej po postavitvi diagnoze pomanjkanja LAL.

Za navodila glede preventivnih ukrepov in spremljanja preobčutljivostnih reakcij glejte poglavje 4.4. Po pojavu preobčutljivostne reakcije je treba razmisliti o ustrezni premedikaciji v skladu s standardno nego (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s hitro napredujočim pomanjkanjem LAL, ki se pojavi v prvih 6 mesecih življenja
Priporočeni začetni odmerek pri dojenčkih (< 6 mesecev starosti) s hitro napredujočim pomanjkanjem LAL je bodisi 1 mg/kg bodisi 3 mg/kg, ki se ga da v obliki intravenske infuzije enkrat na teden,

odvisno od kliničnega stanja bolnika. Večji začetni odmerek 3 mg/kg naj pride v poštev na podlagi stopnje izraženosti bolezni in hitrega napredovanja bolezni.

Zvečanja odmerka naj temeljijo na suboptimalnem odzivu na klinična in biokemijska merila, vključno npr. s počasno rastjo (posebno obsega sredine nadlakta (MUAC - mid-upper arm circumference)), poslabševanja biokemijskih markerjev (npr. jetrnih aminotransferaz, feritina, C-reaktivnega proteina in koagulacijskih parametrov), trdovratne ali napredujoče organomegalije, zvečane pogostnosti sočasnih okužb in trdovratnega slabšanja drugih simptomov (npr. gastrointestinalnih simptomov):

- zvečanje odmerka na 3 mg/kg naj pride v poštev v primeru suboptimalnega kliničnega odziva;
- nadaljnje zvečanje odmerka na do 5 mg/kg naj pride v poštev v primeru vztrajnega suboptimalnega kliničnega odziva.

Nadaljnje prilagoditve odmerka, kot je zmanjšanje odmerka ali podaljšanje intervala med odmerki, je treba opraviti na individualni osnovi, na podlagi doseganja in vzdrževanja terapevtskih ciljev. V kliničnih študijah so ocenjevali odmerke v razponu od 0,35 do 5 mg/kg enkrat na teden, en bolnik pa je prejemal večji odmerek, in sicer 7,5 mg/kg enkrat na teden. Odmerkov, večjih od 7,5 mg/kg, niso raziskovali.

Pediatrični in odrasli bolniki s pomanjkanjem LAL

Priporočeni odmerek za otroke in odrasle, ki nimajo hitro napredujočega pomanjkanja LAL pred 6. mesecem starosti, je 1 mg/kg, ki se ga da v obliki intravenske infuzije enkrat vsak drugi teden. Zvečanje odmerka na 3 mg/kg enkrat vsak drugi teden naj pride v poštev na podlagi suboptimalnega odziva na klinična biokemijska merila, ki vključujejo npr. počasno rast, biokemijske markerje, ki vztrajajo ali se slabšajo (npr. parametre poškodbe jeter (ALT, AST), parametre presnove lipidov (TC, LDL-c, HDL-c, TG), organomegalijo, ki vztraja ali se slabša, in vztrajno slabšanje drugih simptomov (npr. gastrointestinalnih simptomov).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Na podlagi trenutnega znanja o farmakokinetiki in farmakodinamiki sebelipaze alfa prilagajanje odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Na podlagi trenutnega znanja o farmakokinetiki in farmakodinamiki sebelipaze alfa prilagajanje odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija (stari ≥ 65 let)

Varnosti in učinkovitosti sebelipaze alfa pri bolnikih, starejših od 65 let, niso ocenili in za te bolnike ni mogoče priporočiti alternativnih shem odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s prekomerno telesno maso

Varnosti in učinkovitosti sebelipaze alfa pri bolnikih s prekomerno telesno maso niso natančno ocenili in zato za te bolnike trenutno ni mogoče priporočiti alternativnih shem odmerjanja.

Pediatrična populacija

Dajanje sebelipaze alfa dojenčkom s potrjeno odpovedjo več organov je dovoljeno po presoji zdravnika, ki vodi zdravljenje.

Način uporabe

Zdravilo KANUMA je samo za intravensko (i.v.) uporabo.

Skupno količino infuzije je treba dati v približno 2-urnem obdobju. Pri tistih bolnikih, ki prejemajo odmerek 1 mg/kg, potem ko se ugotovi, da bolnik zdravilo prenaša, se lahko razmisli o 1-urni infuziji (Za priporočene volumne infundiranja glejte poglavje 6.6). Obdobje infundiranja se lahko v primeru povečanja odmerka podaljša.

Zdravilo KANUMA je treba dati skozi filter velikosti 0,2 µm (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Življenjsko nevarna preobčutljivost (anafilaktična reakcija) na učinkovino, če so poskusi ponovnega zdravljenja neuspešni, ali na jajca ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso

Pri bolnikih, zdravljenih s sebelipazo alfa, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso; glejte poglavje 4.8. Zato mora biti pri dajanju sebelipaze alfa takoj na voljo ustrezna zdravstvena oskrba. Če se pojavijo hude reakcije, takoj prenehajte z infundiranjem sebelipaze alfa in uvedite ustrezno zdravljenje. Upoštevati je treba koristi in tveganja ponovnega zdravljenja s sebelipazo alfa po hudi reakciji.

Po prvem infundiranju sebelipaze alfa, vključno s prvo infuzijo po povečanju odmerka, je treba bolnike opazovati 1 uro in spremljati morebitne znake ali simptome anafilaksije ali hudih preobčutljivostnih reakcij.

Obvladovanje preobčutljivostne reakcije lahko vključuje začasno prekinitev infundiranja, zmanjšanje infuzijske hitrosti in/ali zdravljenje z antihistaminiki, antipiretiki in/ali kortikosteroidi. Pri bolnikih, ki so med infundiranjem imeli alergijske reakcije, je potrebna previdnost pri ponovnem dajanju. Po prekinitvi je možno infundiranje nadaljevati počasneje, z večanjem hitrosti glede na to, kako bolnik prenaša zdravilo. Premedikacija z antipiretiki in/ali antihistaminiki lahko prepreči nadaljnje reakcije v primerih, kjer je bilo potrebno simptomatsko zdravljenje.

V primerih hude reakcije ob infundiranju in v primeru pomanjkanja ali izgube učinka, je treba bolnike testirati na prisotnost protiteles.

To zdravilo lahko vsebuje sledove jajčnih beljakovin. Bolniki z znano alergijo na jajca so bili iz kliničnih študij izključeni (glejte poglavje 4.3).

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. V kliničnem programu sebelipaze alfa so bolnike rutinsko testirali na protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) anti-sebelipaza alfa, da bi ugotovili imunogenostni potencial sebelipaze alfa. Bolnike, ki so bili pozitivni za ADA, so testirali tudi glede inhibicijske aktivnosti protiteles. V kliničnih študijah so zaznali prisotnost inhibicijske aktivnosti v nekaterih časovnih točkah po izhodišču (glejte poglavje 4.8). V celoti gledano ne moremo narediti sklepa o razmerju med razvojem ADA/NAb in z njim povezanimi preobčutljivostnimi reakcijami ali suboptimalnim kliničnim odzivom.

V kliničnih študijah se je pri 3 bolnikih, homozigotnih za delecijo, ki vpliva na oba alela genov za lipazo A, lizosomsko kislino [LIPA] in holesterol 25-hidroksilazo, razvila inhibicijska aktivnost protiteles, povezana s suboptimalnim kliničnim odzivom. Tem bolnikom so dali imunomodulacijsko terapijo, bodisi samo bodisi v kombinaciji s presaditvijo hematopoetičnih matičnih celic (HSCT - haematopoietic stem cell transplant) ali presaditvijo kostnega mozga (BMT - bone marrow transplant), kar je izboljšalo klinični odziv na sebelipazo alfa.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 33 mg natrija na vialo, kar je enako 1,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Daje se v natrijevem kloridu 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za infundiranje (glejte poglavje 6.6). To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ker je sebelipaza alfa rekombinantna humana beljakovina, ni verjetno, da bi bila kandidat za medsebojno delovanje, pri katerem je vključen citokrom P450, ali druga medsebojna delovanja z zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sebelipaze alfa pri nosečnicah ni ali so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se uporabo sebelipaze alfa med nosečnostjo odsvetuje.

Dojenje

Ni podatkov iz študij z ženskami, ki dojijo. Ni znano, ali se sebelipaza alfa izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s sebelipazo alfa, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o vplivu sebelipaze alfa na plodnost. Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo KANUMA ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi sebelipaze alfa so poročali o neželenem učinku omotici, ki bi lahko vplivala na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V nadaljevanju opisani podatki so bili pridobljeni pri 125 bolnikih, ki so prejeli sebelipazo alfa v odmerkih v razponu od 0,35 mg/kg enkrat vsak drugi teden do 7,5 mg/kg enkrat na teden v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1), zdravljenje pa je trajalo od 1 dne do 60,5 meseca (5 let).

Od 106 otrok in odraslih, vključenih v klinične študije, sta 102 (96,2 %) prejela sebelipazo alfa v odmerjanju 1 mg/kg enkrat vsak drugi teden z medianim trajanjem izpostavljenosti 33 mesecev (6, 59 mesecev). Mediano trajanje izpostavljenosti za 19 dojenčkov, vključenih v klinične študije, je bilo 35,5 meseca (od 1 dne do 60 mesecev).

Najresnejši neželeni učinki, ki so jih doživeli 4 % bolnikov v kliničnih študijah, so bili znaki in simptomi, skladni z anafilakso. Znaki in simptomi so vključevali nelagodje v prsnem košu, pordelost

očesne veznice, dispnejo, hiperemijo, edem veke, rinorejo, hudo dihalno stisko, tahikardijo, tahipnejo, razdražljivost, vročinske oblike, pruritus, urtikarijo, stridor, hipoksijo, bledico in drisko.

Seznam neželenih učinkov

Podatki v preglednici 1 opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali pri dojenčkih, ki so v kliničnih študijah prejeli sebelipazo alfa. Podatki v preglednici 2 opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali pri otrocih in odraslih, ki so v kliničnih študijah prejeli sebelipazo alfa.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri dojenčkih, ki so prejeli sebelipazo alfa (N = 19 bolnikov)

Organski sistem po MedDRA	Priporočeni izraz po MedDRA	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ^a anafilaktična reakcija ^b	zelo pogosti
Očesne bolezni	edem vek	zelo pogosti
Srčne bolezni	tahikardija	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dihalna stiska	zelo pogosti
Bolezni prebavil	bruhanje driska	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj makulo-papularni izpuščaj	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija hipertermija	zelo pogosti
Preiskave	prisotnost protitelesa, specifičnega za zdravilo zvišana telesna temperatura zmanjšana zasičenost s kisikom zvišan krvni tlak pospešen srčni utrip zvišana frekvenca dihanja	zelo pogosti

^a Vključuje lahko: razdražljivost, agitiranost, bruhanje, urtikarijo, ekcem, pruritus, bledico in preobčutljivost na zdravilo.

^b Pojavila se je pri 3 bolnikih dojenčkih, ki so jih zdravili v kliničnih študijah. Temelji na priporočenem izrazu 'anafilaktična reakcija' in uporabi Sampsonovega kriterija za prepoznavo znakov/simptomov, skladnih z anafilakso.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih in odraslih, ki so prejeli sebelipazo alfa (N = 106 bolnikov)

Organski sistem po MedDRA	Priporočeni izraz po MedDRA	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ^b	zelo pogosti
	anafilaktična reakcija ^a	pogosti
Bolezni živčevja	omotica	zelo pogosti
Srčne bolezni	tahikardija	pogosti
Žilne bolezni	hiperemija hipotenzija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu driska	zelo pogosti
	abdominalna distenzija	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj papularni izpuščaj	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost pireksija	zelo pogosti
	nelagodje v prsnem košu reakcija na mestu infundiranja ^c	pogosti
Preiskave	zvišana telesna temperatura	pogosti

^a Pojavila se je pri 2 bolnikih, zdravljenih v kliničnih študijah. Temelji na priporočenem izrazu 'anafilaktična reakcija' in uporabi Sampsonovega kriterija za prepoznavo znakov/simptomov, skladnih z anafilakso.

^b Lahko vključuje: mrzlico, ekcem, laringealni edem, navzeo, pruritus, urtikarijo.

^c Vključuje: ekstravazacijo na mestu infundiranja, bolečino na mestu infundiranja in urtikarijo na mestu infundiranja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

Pri petih bolnikih od 125 (4 %) bolnikov, zdravljenih s sebelipazo alfa v kliničnih študijah, vključno pri 3 od 19 (16 %) dojenčkov in 2 od 106 (2 %) otrok ter odraslih, so se pojavili resni znaki in simptomi, skladni z anafilakso na sebelipazo alfa. Anafilaksa se je med infundiranjem pojavila tudi še 1 leto po uvedbi zdravljenja.

V kliničnih študijah je 59 od 125 (47 %) bolnikov, zdravljenih s sebelipazo alfa, vključno s 13 od 19 (68 %) dojenčkov in 46 od 106 (43 %) otrok in odraslih, doživelo vsaj 1 preobčutljivostno reakcijo (izbrano z uporabo validiranega, vnaprej izbranega niza izrazov, uvrščenih skupaj za prepoznavo možnih preobčutljivostnih reakcij). Znaki in simptomi, ki so bili skladni ali povezani s preobčutljivostno reakcijo in so se pojavili pri dveh ali več bolnikih, so vključevali med drugim tudi bolečino v trebuhu, agitiranost, bronhospazem, mrzlico, drisko, edem vek, ekcem, edem obraza, hipertenzijo, razdražljivost, laringealni edem, otekanje ustnic, navzeo, edem, bledico, pruritus, pireksijo/zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, tahikardijo, urtikarijo in bruhanje. Večina reakcij se je pojavila med infundiranjem ali v 4 urah po njem.

Prehodna hiperlipidemija

V skladu z znanim mehanizmom delovanja so po uvedbi zdravljenja opazili asimptomatsko povečanje cirkulirajočega holesterola in trigliceridov. Ta povečanja so se načeloma pojavila v prvih 2 do 4 tednih in so se v naslednjih 8 tednih zdravljenja izboljšala. Glejte poglavje 5.1.

Imunogenost

Obstaja možnost za imunogenost (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih so se razvila protitelesa proti zdravilu (ADA-anti-drug antibodies) na sebelipazo alfa. Ugotovili so zvečano pogostnost pozitivnih ADA v populaciji dojenčkov (10/19 bolnikov) v primerjavi z otroki in odraslimi.

Od 125 bolnikov s pomanjkanjem LAL, vključenih v klinične študije, je bilo 19/125 (15,0 %) bolnikov pozitivnih za protitelesa proti zdravilu (ADA) v neki časovni točki po začetku zdravljenja s sebelipazo alfa (9 otrok in odraslih bolnikov in 10 dojenčkov). Pri otrocih in odraslih bolnikih s pomanjkanjem LAL je bil pozitiven rezultat ADA prehodni z na splošno nizkimi titri ADA, o katerih so poročali. Trajnost pozitivnosti ADA so ugotovili pri vseh 10 dojenčkih, trajnost visokih titrov ADA pa pri 3 od 10 dojenčkov. Od teh 19 bolnikov je 11 (58 %) v neki časovni točki po izhodišču kazalo tudi prisotnost inhibicijske aktivnosti protiteles (NABs).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so preučili odmerke sebelipaze alfa do 7,5 mg/kg enkrat na teden, pri višjih odmerkih pa niso opazili specifičnih znakov ali simptomov. Za obvladovanje neželenih učinkov glejte poglavji 4.4 in 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi; oznaka ATC: A16AB14

Pomanjkanje lizosomske kisle lipaze (LAL)

Pomanjkanje LAL je redka bolezen, povezana z znatno obolevnostjo in smrtnostjo, ki prizadene posameznike od dojenčkov do odraslih. Pomanjkanje LAL pri dojenčkih je nujno zdravstveno stanje s hitrim napredovanjem bolezni v obdobju nekaj tednov, ki se običajno konča s smrtjo v prvih 6 mesecih življenja. Pomanjkanje LAL je avtosomna recesivna motnja lizosomskega skladiščenja, za katero je značilna genska okvara, ki povzroči močno zmanjšanje ali izgubo aktivnosti encima lizosomska kislipaza (LAL).

Pomanjkanje encima LAL povzroči lizosomsko kopičenje holesterolnih estrov in trigliceridov v različnih celičnih populacijah, organih in organskih sistemih, med drugim v hepatocitih in makrofagih. V jetrih povzroči to kopičenje hepatomegalijo, povečano vsebnost jetrnih maščob, zvišano raven transaminaz, ki kaže na kronično poškodbo jeter, in napredovanje do fibroze, ciroze in zapletov bolezni jeter v končnem stadiju. V vranici povzroči pomanjkanje LAL splenomegalijo, anemijo in trombocitopenijo. Kopičenje maščob v črevesni steni povzroči malabsorpcijo in zaostanek v rasti. Pogosta je dislipidemija z zvišanim holesterolom z lipoproteini nizke gostote (LDL-C) in trigliceridi in znižanim holesterolom z lipoproteini visoke gostote (HDL-C), kar je povezano s povečano vsebnostjo jetrnih maščob in zvišano ravnijs aminotransferaz. Poleg bolezni jeter se pri bolnikih s pomanjkanjem LAL pojavi večje tveganje za srčno-žilna obolenja in pospešeno aterosklerozo.

Mehanizem delovanja

Sebelipaza alfa je rekombinantna humana lizosomska kislipaza (rhLAL - recombinant human lysosomal acid lipase).

Sebelipaza alfa se veže na receptorje na površini celice s pomočjo glikanov, izraženih na beljakovini, in se nato internalizira v lizosome. Sebelipaza alfa katalizira lizosomsko hidrolizo holesterolnih estrov in trigliceridov v prosti holesterol, glicerol in proste maščobne kisline. Nadomeščanje aktivnosti encima LAL vodi v zmanjšanje vsebnosti jetrnih maščob in transaminaz ter omogoča presnovo holesterolnih estrov in trigliceridov v lizosome, kar povzroči zmanjšanje LDL-C in ne-HDL-C, trigliceridov in zvišanje HDL-C. Posledica zmanjšanja substrata v črevesju je izboljšanje rasti.

Klinične študije

Dojenčki s pomanjkanjem LAL

Študija LAL-CL03

LAL-CL03 je bila multicentrična, odprta študija z enim krakom za sebelipazo alfa pri 9 bolnikih, mlajših od 24 mesecev, s potrjeno diagnozo pomanjkanja LAL in zaostajanjem v rasti z začetkom pred 6. mesecem starosti. Bolniki so imeli tudi hitro napredujočo bolezen jeter in resno hepatosplenomegalijo. Mediana starost bolnikov v času začetka odmerjanja je bila 3 mesece (razpon = od 1 do 6 mesecev). Mediano trajanje izpostavljenosti sebelipazi alfa je bilo 55,6 meseca na bolnika (razpon = od 1 dne do 60 mesecev). Bolniki so prva 2 tedna dobivali sebelipazo alfa v odmerku 0,35 mg/kg enkrat na teden, nato pa 1 mg/kg enkrat na teden. Na podlagi kliničnega odziva so pri 6 bolnikih odmerki zvečali na 3 mg/kg enkrat na teden že 1 mesec in do 20 mesecev po začetku zdravljenja z 1 mg/kg enkrat na teden. Dvema od teh 6 bolnikov so pozneje zvečali odmerki na 5 mg/kg enkrat na teden, kot je dovoljeval protokol študije.

Učinkovitost so ocenili s primerjavo izkušnje preživetja pri bolnikih, zdravljenih s sebelipazo alfa, ki so preživeli več kot 12 mesecev starosti v študiji LAL-CL03 z zgodovinsko kohorto nezdravljenih dojenčkov, ki so imeli pomanjkanje LAL s podobnimi kliničnimi značilnostmi. V LAL-CL03 je 6 od 9 dojenčkov, zdravljenih s sebelipazo alfa, živel več kot 12 mesecev (67 % 12-mesečno preživetje, 95 % IZ: 30 % do 93 %). Z nadaljevanjem zdravljenja do 48. meseca starosti je v starosti 15 mesecev umrl še 1 bolnik. V zgodovinski kohorti ni nobeden od 21 bolnikov preživel več kot 8 mesecev (0 % 12-mesečno preživetje, 95 % IZ: 0 % do 16 %).

Sebelipaza alfa je izboljšala ravni alanin-aminotransferaze (ALT) / aspartat-aminotransferaze (AST) (ki kažeta zmanjšanje poškodbe jeter) in pridobivanje telesne mase; izboljšanja so opazili v prvih nekaj tednih zdravljenja in so trajala do konca študije. Od izhodišča do 240. tedna (60. mesec) sta se vrednosti ALT in AST povprečno zmanjšali za -43,5 e./l. oz. -45,25 e./l. Od izhodišča do 240. tedna se je povprečni percentil telesne mase glede na starost izboljšal z 12,74 % na 43,17 %, povprečne ravni serumskega albumina pa so se zvišale s 26,9 g/l na 31,98 g/l. Večanje odmerka na 3 mg/kg enkrat na teden je bilo povezano z dodatnim izboljšanjem v pridobivanju telesne mase, limfadenopatiji in serumskem albuminu.

Študija LAL-CL08

Študija LAL-CL08 je bila multicentrična odprta študija sebelipaze alfa pri 10 dojenčkih, starih ≤ 8 mesecev, s potrjeno diagnozo hitro napredujočega pomanjkanja LAL, pri katerem je bila potrebna nujna intervencija; bolezen je vključevala med drugim tudi znatno abdominalno distenzijo in hepatomegalijo, upočasnjeno rast, motnje koagulacije, hudo anemijo in/ali brata ali sestro s hitro napredujočim potekom pomanjkanja LAL.

Mediana starost bolnikov v študiji na dan, ko so prejeli prvo infuzijo sebelipaze alfa, je bila 3 mesece (razpon: od 0,5 do 4 mesece). Osem (80 %) bolnikov je dokončalo študijo. Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 34 mesecev (razpon: od 1 do 37 mesecev). Upoštevali so, da sta dva bolnika (20 %) predčasno končala študijo, ker sta umrla. Vseh 10 bolnikov je prejelo začetni odmerek 1 mg/kg enkrat na teden. Od 9 bolnikov, ki so preživeli dlje od 4. tedna, je vsak prejel zvečanje odmerka na 3 mg/kg enkrat na teden, 7 od teh bolnikov je prejelo poznejše zvečanje odmerka na 5 mg/kg enkrat na teden, kot je dovoljeval protokol študije. En bolnik je prejel še dodatno zvečanje odmerka na

7,5 mg/kg enkrat na teden. Dvema bolnikoma so pozneje odmerki zmanjšali, kar se je zgodilo po uspešnih postopkih presaditve; enemu bolniku so naredili BMT, drugemu pa HSCT. Odstotni deleži (95-% intervali zaupanja [IZ]) bolnikov, ki so preživel do 12., 18., 24. oziroma 36. meseca starosti, so bili 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) oziroma 75 % (34,9 %; 96,8 %). Dva bolnika sta bila ob dokončanju študije stara < 36 mesecev in sta bila izključena iz analize preživetja do 36. meseca. V celotni populaciji študije so ugotovili zmanjšanje AST, gama-glutamilttransferaze (GGT) in skupnega bilirubina in zvečanje serumskega albumina, mediane spremembe od izhodišča do zadnje ocene pa so bile -34,5 e./l, -66,67 i.e./l, -63,64 µmol/l oziroma 33,3 g/l.

Telesna višina in telesna masa sta se zvečevali postopoma. Mediana spremembe od izhodišča Z-vrednosti za telesno maso glede na telesno višino (WFH - weight for height) so se zmanjševale do konca 4. tedna. Od 24. tedna naprej so bila izboljšanja dosledna. V 144. tednu je bila mediana spremembe (razpon) Z-vrednosti za WFH 3,07 (-1,0; 5,3) od izhodišča.

Otroci in odrasli s pomanjkanjem LAL

Študija LAL-CL02

Študija LAL-CL02 je bila multicentrična, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri 66 otrocih in odraslih s pomanjkanjem LAL. Bolniki so bili randomizirani za dobivanje sebelipaze alfa v odmerku 1 mg/kg (n=36) ali placeba (n=30) enkrat na vsak drugi teden v 20-tedenskem dvojno slepem obdobju. Povprečni starostni razpon ob randomizaciji je bil 16,5 let, razpon 4-58 let (36 % jih je bilo starih < 12 let, 71 % pa < 18 let). Za vstop v študijo so bolniki morali imeti ravni ALT $\geq 1,5 \times$ zgornja meja normalne vrednosti (ULN - upper limit of normal). Večina bolnikov (58 %) je imela ob vstopu v študijo holesterol LDL > 190 mg/dl in 24 % bolnikov, ki je imelo holesterol LDL > 190 mg/dl je jemalo zdravila za zmanjševanje maščob. Od 32 bolnikov, pri katerih so ob vstopu v študijo opravili biopsijo jeter, jih je imelo 100 % fibrozo in 31 % cirozo. Starostni razpon bolnikov s cirozo, dokazano z biopsijo, je bil od 4 do 21 let.

Ocenjeni so bili naslednji opazovani dogodki: normalizacija ALT, zmanjšanje LDL-holesterola, zmanjšanje ne-HDL-holesterola, normalizacija AST, zmanjšanje trigliceridov, zvišanje HDL-holesterola, zmanjšanje vsebnosti jetrnih maščob, ocenjeno s slikanjem z magnetno resonanco z multi-odmevom in gradientnim odmevom (MEGE-MR - multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging), in izboljšanje jetrne steatoze, izmerjeno z morfometrijo.

V skupini, zdravljeni s sebelipazo alfa, so v primerjavi s skupino s placebom ob koncu 20-tedenskega dvojno slepega obdobja študije opazili statistično značilno izboljšanje več opazovanih dogodkov, kot prikazuje preglednica 3. Absolutno zmanjšanje povprečne ravni ALT je bilo -57,9 e./l (-53 %) v skupini, zdravljeni s sebelipazo alfa, in -6,7 e./l (-6 %) v skupini s placebom.

Preglednica 3: Primarni in sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti v študiji LAL-CL02

Opazovani dogodek	Sebelipaza alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	Vrednost P ^d
Primarni opazovani dogodek			
Normalizacija vrednosti ALT ^a	31 %	7 %	0,0271
Sekundarni opazovani dogodki			
LDL-holesterol, povprečna sprememba v % od izhodišča	-28 %	-6 %	< 0,0001
Ne-HDL-holesterol, povprečna sprememba v % od izhodišča	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalizacija vrednosti AST ^b	42 %	3 %	0,0003
Trigliceridi, povprečna sprememba v % od izhodišča	-25 %	-11 %	0,0375
HDL-holesterol, povprečna sprememba v % od izhodišča	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Vsebnost jetrnih maščob ^c , povprečna sprememba v % od izhodišča	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Delež bolnikov, ki so dosegli normalizacijo, opredeljeno kot 34 ali 43 e./l, odvisno od starosti in spola.

^b Delež bolnikov, ki so dosegli normalizacijo, opredeljeno kot 34 do 59 e./l, odvisno od starosti in spola. Ocenjeno pri bolnikih z abnormalnimi izhodiščnimi vrednostmi (n=36 za sebelipazo alfa; n=29 za placebo).

^c Ocenjeno pri bolnikih z opravljeno preiskavo z MEGE-MRI (n=32 za sebelipazo alfa; n=25 za placebo).

^d Vrednosti P so iz Fisherjevega testa natančnosti za opazovane dogodke normalizacije in Wilcoxonov preizkus vsot rangov za vse druge opazovane dogodke.

Parne jetrne biopsije ob izhodišču in v 20. tednu so bile na voljo za podskupino bolnikov (n=26). Pri bolnikih s parnimi jetrnimi biopsijami se je pri 63 % (10/16) bolnikov, zdravljenih s sebelipazo alfa, jetrna steatoza izboljšala (vsaj ≥ 5-% zmanjšanje), izmerjeno z morfometrijo, v primerjavi s 40 % (4/10) bolnikov s placebom. Ta razlika ni bila statistično značilna.

Odprto obdobje

Bolniki, ki so sodelovali v študiji LAL-CL02, so bili primerni za nadaljevanje zdravljenja v odprtih obdobjih študije. 66 bolnikov je bilo vključenih v prvo odprto obdobje (do 130 tednov) z odmerkom sebelipaze alfa 1 mg/kg enkrat vsak drugi teden. Pri bolnikih, ki so sebelipazo alfa prejeli v dvojno slepem obdobju, so se zmanjšane ravni ALT ohranile prvih 20 tednov zdravljenja, nadaljnja izboljšanja pa so opazili pri parametrih maščob, vključno z ravnmi LDL-holesterola in HDL-holesterola. Dvanajstim (12) od 66 bolnikov je bil v odprtem obdobju odmerek povečan na 3 mg/kg enkrat vsak drugi teden glede na klinični odziv.

Bolniki na placebo so imeli v dvojno slepem obdobju stalno zvišane ravni serumske transaminaze in nenormalne ravni maščob v serumu. V skladu z opažanji pri bolnikih, zdravljenih s sebelipazo alfa v dvojno slepem obdobju, je uvedba zdravljenja s sebelipazo alfa v odprtem obdobju povzročila hitro izboljšanje ravni ALT in parametrov maščob, vključno z ravnmi LDL-holesterola in HDL-holesterola.

Izboljšanja ravni ALT in lipidnih parametrov (ravni LDL-holesterola in HDL-holesterola) so trajale ves čas med odprtim obdobjem podaljšane zdravljenja do 256 tednov (5 let), celotno povprečno trajanje zdravljenja pa je bilo 42,5 meseca.

Študija LAL-CL01/LAL-CL04

V ločeni odprti študiji (LAL-CL01/LAL-CL04) pri odraslih bolnikih s pomanjkanjem LAL so se izboljšanja serumskih transaminaz in ravni maščob ohranile do konca 260-tedenskega obdobja zdravljenja. Osem od devetih bolnikov je prešlo iz študije LAL-CL01 po 4 tednih zdravljenja

(0,35 mg/kg enkrat na teden, 1 mg/kg enkrat na teden ali 3 mg/kg enkrat na teden) v študijo LAL-CL04 (1 mg/kg enkrat vsak drugi teden ali 3 mg/kg enkrat vsak drugi teden), od njih je 5 bolnikov prejelo odmerke 1 mg/kg enkrat vsak drugi teden, 3 bolniki pa so prejeli odmerke 3 mg/kg enkrat vsak drugi teden. V obdobju, v katerem bolniki niso prejeli zdravljenja s sebelipazo alfa, so opazili zvišanje serumskih aminotransferaz in LDL-holesterola ter znižanje HDL-holesterola.

Študija LAL-CL06

Študija LAL-CL06 je bila multicentrična odprta študija pri 31 otrocih in odraslih s pomanjkanjem LAL in je bila oblikovana, da bi vključila bolnike, ki mogoče niso bili primerni za predhodne klinične študije zaradi starosti, napredovanja bolezni, predhodnega zdravljenja s hematopoetičnimi matičnimi celicami ali presaditve jeter, manj pogostih znakov bolezni ali značilnosti bolezni, ki so preprečile sodelovanje v študiji, kontrolirani s placebom. Vsaj 4 bolniki v študiji so morali biti stari med 2 in 4 leti. Študijo so sestavljali obdobje presejanja do 45 dni, obdobje zdravljenja do 96 tednov in obdobje podaljšane zdravljenja do 48 tednov (celotno obdobje zdravljenja je bilo do 144 tednov). Mediano trajanje izpostavljenosti sebelipazi alfa je bilo 33 mesecev (razpon: od 14 do 33,5 meseca).

Osemindvajset od 31 bolnikov je dokončalo 96-tedensko obdobje zdravljenja (1 bolnik je prekinil zdravljenje v 61. tednu zaradi umika soglasja, 1 bolnica v 64. tednu zaradi nosečnosti in 1 bolnik v 76. tednu zaradi prehoda na komercialno zdravljenje). Petindvajset od 28 bolnikov, ki so dokončali 96-tedensko obdobje zdravljenja, je nadaljevalo s prejetjem zdravljenja s sebelipazo alfa v obdobju podaljšane zdravljenja. Vseh 31 bolnikov je prejelo sebelipazo alfa v začetnem odmerku 1 mg/kg enkrat vsak drugi teden. Trinajst od 31 bolnikov je prejelo zvečanja odmerka, ki jih je dovoljeval protokol študije. Enajst od teh 13 bolnikov je prejelo začetno zvečanje odmerka od 1 mg/kg enkrat vsak drugi teden na 3 mg/kg enkrat vsak drugi teden, 4 od teh bolnikov pa so prejeli še nadaljnje zvečanje odmerka na 3 mg/kg enkrat na teden.

Serumske aminotransferaze (ALT/AST) so bile zvišane v izhodišču pri približno 75 % bolnikov, približno polovica bolnikov je imela ravni $> 1,5 \times \text{ULN}$. Znižanja ALT in AST so bila očitna po 4 tednih in so trajala med dolgoročnim zdravljenjem s sebelipazo alfa s povprečnimi spremembami od izhodišča do 144. tedna $-40,3 \text{ e./l}$ ($-32,0 \%$) oziroma $-42,2 \text{ e./l}$ ($34,2 \%$).

Kratek čas po uvedbi zdravljenja (4. teden) so opazili prehodna zvišanja skupnega holesterola, ne-HDL-C in LDL-C, nato so do naslednje ocene v 8. tednu ravni padle na ravni pod izhodiščem. Ta ugotovitev se sklada z mobilizacijo nakopičenih lipidnih substratov iz prizadetih tkiv in so jo opazili v predhodnih kliničnih študijah sebelipaze alfa. Med nadaljevanjem dolgoročnega zdravljenja s sebelipazo alfa se je izboljšal profil serumskih lipidov; povprečne spremembe od izhodišča do 144. tedna LDL-C, trigliceridov in ne-HDL-C so bile $-54,2 \text{ mg/dl}$, $-47,5 \text{ mg/dl}$ oziroma $-63,7 \text{ mg/dl}$, povprečne odstotne spremembe pa so bile $-31,2 \%$, $-19,1 \%$, oziroma $-30,3 \%$. Opazili so zvišanje ravni HDL-C s povprečnim zvišanjem od izhodišča do 144. tedna za $10,2 \text{ mg/dl}$ ter povprečnim odstotnim zvišanjem za $39,7 \%$.

Podatki biopsij jeter pri otrocih in odrasli populaciji

Biopsija jeter je sprejeti standard za histološko oceno aktivnosti bolezni jeter in fibroze, kljub takšnim omejitvam, kot so variabilnost vzorčenja, možni zapleti invazivne tehnike in subjektivno ocenjevanje.

Biopsije jeter 59 bolnikov, vključenih v študiji LAL-CL02 in LAL-CL06, je ocenjeval neodvisen patolog v osrednji ustanovi, ki ni vedel za časovno točko ocenjevanja in dodeljeno zdravljenje. Vse biopsije so bile ocenjene semikvantitativno glede histoloških značilnosti, kot so rezultat fibroze po Ishaku, portalno vnetje, lobularno vnetje, makrovezikularna steatoza in mikrovezikularna steatoza. Za kvantifikacijo odstotnega deleža steatoze, fibrinogenih celic, kolagena in makrofagov so uporabljali računalniško podprto morfometrijo.

Biopsije jeter je bilo možno oceniti glede rezultatov fibroze po Ishaku pri 59 bolnikih v izhodišču in 38 bolnikih v 12. mesecu (to pomeni po 12 mesecih izpostavljenosti sebelipazi alfa). 36 bolnikov je imelo rezultate po Ishaku tako v izhodišču kot v 12. mesecu.

V izhodišču so imeli 3 od 59 bolnikov (5 %) rezultat po Ishaku 0 (brez fibroze), 15 (25 %) bolnikov je imelo rezultat po Ishaku 6, kar kaže na ugotovljeno ali napredovalo cirozo. Rezultati po Ishaku so se izboljšali do 12. meseca, ko je imelo 9 od 38 bolnikov (24 %) rezultat po Ishaku 0, 7 bolnikov (18 %) pa rezultat po Ishaku 6. V celoti gledano je imelo 31 od 36 bolnikov (86,1 %) rezultate po Ishaku, ki so se do 12. meseca izboljšali ali niso napredovali. Pri 10 bolnikih (28 %) se je rezultat po Ishaku od izhodišča do 12. meseca zmanjšal za ≥ 2 točki, vključno s spremembami od stadija 2 do stadija 0, od stadija 3 do stadijev 1 in 0, od stadija 5 do stadija 0 (zmanjšanje za > 3 točke) in od stadija 6 do stadijev 4 in 3. V celoti gledano je imelo teh 10 bolnikov z zmanjšanjem rezultata stadija po Ishaku za ≥ 2 točki tudi znatna izboljšanja drugih ocen, povezanih s študijo, na primer znižanje ALT, LDL-C, HDL-C in ne-HDL-C v istem časovnem obdobju.

Na podlagi meril primernosti je bilo na splošno pričakovati, da bodo imeli bolniki v študiji LAL-CL06 več ciroze in na zdravljenje odporne bolezni kot bolniki v študiji LAL-CL02 zaradi bolj napredovale bolezni jeter v izhodišču. Rezultati biopsij jeter v študijah LAL-CL02 in LAL-CL06 so bili med seboj skladni. V izhodišču je v obeh študijah imela večina bolnikov mikrovezikularno steatozo (57 od 59, 97 %), vključno s 45 od 59 bolnikov (76 %) z rezultatom 4 (lestvica 0-4, kjer je huda opredeljena kot 4 in ustreza prizadetosti/nadomestitvi > 66 % hepatocitov), kot je bilo pričakovano glede na osnovno bolezen. Po 12 mesecih se je odstotni delež bolnikov s hudo mikrovezikularno steatozo zmanjšal; 17 od 38 bolnikov (45 %) je imelo prizadetost/nadomestitev > 66 % hepatocitov (rezultat 4).

Pediatrična populacija

Oseminosemdeset od 125 bolnikov (70 %), ki so v kliničnih študijah prejeli sebelipazo alfa je bilo pediatričnih bolnikov in mladostnikov (starih v razponu od 1 meseca do 18 let) v času prvega odmerka. Rezultati, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Register o pomanjkanju LAL

Medicinske oziroma zdravstvene delavce spodbujamo k sodelovanju in vpisu vseh bolnikov z diagnozo pomanjkanja LAL v register o pomanjkanju LAL.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko sebelipaze alfa pri otrocih in odraslih so določili s pomočjo analize populacijske farmakokinetike pri 102 bolnikih s pomanjkanjem LAL, ki so prejeli intravenske infuzije sebelipaze alfa v 4 kliničnih študijah LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 in LAL-CL06 (preglednica 4).

Napovedane farmakokinetične parametre in parametre izpostavljenosti sebelipazi alfa iz kliničnih preskušanj po starostnih skupinah kaže preglednica 4.

Preglednica 4: Povprečni (SD) napovedani farmakokinetični parametri in parametri izpostavljenosti po večkratnem dajanju 1 mg/kg sebelipaze alfa bolnikom s pomanjkanjem LAL po starostnih skupinah

Parameter	Starost < 4 leta (N = 5)	Starost 4 do < 12 let (N = 32)	Starost 12 do < 18 let (N = 34)	Starost ≥ 18 let (N = 31)
CL (l/h)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (l/h)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
V _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} (h)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
AUC _{ss} (ng $\times$ h/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)

Parameter	Starost < 4 leta (N = 5)	Starost 4 do < 12 let (N = 32)	Starost 12 do < 18 let (N = 34)	Starost ≥ 18 let (N = 31)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Opomba: ocene izvirajo iz podatkov iz študij LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 in LAL-CL06.

AUC_{ss} = površina pod krivuljo serumska koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja; CL = očistek;

C_{max,ss} = največja izmerjena serumska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja; FK = farmakokinetika;

Q = periferni očistek; t_{1/2β} = končni razpolovni čas izločanja; V_c = osrednji volumen porazdelitve; V_{ss} = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja

Linearnost/nelinearnost

Zaradi omejenih podatkov pri večjih izpostavljenostih ni mogoče sklepati o linearnosti farmakokinetike sebelipaze alfa. Po odmerjanju 1 mg/kg ali 3 mg/kg enkrat vsak drugi teden niso ugotovili kopičenja zdravila, čeprav rezultati kopičenja zdravila pri odmerku 3 mg/kg enkrat vsak drugi teden temeljijo na omejenem številu bolnikov. Po odmerjanju enkrat na teden zaradi razmeroma hitrega očistka zdravila ne pričakujemo kopičenja zdravila.

Posebne skupine bolnikov

V analizi sospremenljivk populacijskega farmakokinetičnega modela za sebelipazo alfa je bilo ugotovljeno, da starost, spol in dozorelost encima nimajo značilnega vpliva na CL (očistek zdravila) in V_c (osrednji volumen porazdelitve) sebelipaze alfa. Telesna masa in telesna površina sta značilni sospremenljivki na CL. Sebelipaze alfa niso preučili pri bolnikih, starih 65 let ali več.

Informacije o farmakokinetiki sebelipaze alfa so pri drugih etničnih skupinah, razen pri belcih, omejene.

Sebelipaza alfa je beljakovina in pričakuje se, da se bo s presnovo razgradila s pomočjo peptidne hidrolize. Posledično se ne pričakuje, da bi okvarjeno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko sebelipaze alfa. Podatki za bolnike s hudo okvaro jeter so pomanjkljivi.

Izločanje sebelipaze alfa skozi ledvice je manj pomembna pot očistka. Podatki za bolnike z okvaro ledvic so pomanjkljivi.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost razvoja imunogenosti (glejte poglavje 4.8).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah ali plodnosti ter embrio-fetalnega in peri- in postnatalnega razvoja pri podganah in kuncih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije kronične toksičnosti pri juvenilnih opicah cynomolgous niso pokazale toksičnosti pri odmerkih, ki so bili do 3-krat večji od priporočenega odmerka pri dojenčkih in 10-krat večji od priporočenega odmerka pri odraslih/otrocih. Neželenih izsledkov v študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so bili do vsaj 10-krat večji od priporočenega odmerka pri odraslih/otrocih ter študijah plodnosti in peri- ter postnatalnega razvoja pri podganah pri odmerkih, do 10-krat večjih kot je priporočen odmerek pri odraslih/otrocih, niso opazili.

Študij za oceno mutagenega in kancerogenega potenciala sebelipaze alfa niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
humani serumski albumin
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 2 leti

Po redčenju: Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za do 24 ur pri 2 °C do 8 °C ali za do 12 ur pod 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino porabiti takoj. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; čas običajno ne sme biti daljši kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C ali do 12 ur pod 25 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala (tip I) s silikoniziranim zamaškom iz butilne gume in aluminijasto zaporo s plastično dvižno zaporko, ki vsebuje 10 ml koncentrata.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ena viala zdravila KANUMA je samo za enkratno uporabo. Zdravilo KANUMA je treba razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje z aseptično tehniko.

Razredčeno raztopino je treba bolniku dati z infuzijskim kompletom z majhno vezavo beljakovin, opremljenim z vgrajenim filtrom velikosti 0,2 µm z majhno vezavo beljakovin, s površino večjo kot 4,5 cm², ki je na voljo, da se prepreči zamašitev filtra.

Priprava infuzije sebelipaze alfa

Zdravilo KANUMA je treba pripraviti in uporabiti v skladu z naslednjimi koraki. Uporabiti je treba aseptično tehniko.

- Na podlagi bolnikove telesne mase in predpisanega odmerka je treba določiti število vial, ki jih želite razredčiti za infundiranje.
- Priporočljivo je, da vial z zdravilom KANUMA pred redčenjem dosežejo sobno temperaturo med 15 in 25 °C, da se zmanjša možnost nastajanja beljakovinskih delcev sebelipaze alfa v raztopini. Vial ni dovoljeno pustiti zunaj hladilnika dlje kot 24 ur pred razredčitvijo za infundiranje. Vial ni dovoljeno zamrzovati, segrevati ali dajati v mikrovalovno pečico; zaščititi jih je treba pred svetlobo.

- c. Vial ni dovoljeno stresati. Pred razredčitvijo je treba koncentrat v vialah pregledati s prostim očesom; koncentrat mora biti bister do nekoliko moten, brezbarven do nekoliko obarvan (rumeno). Ker je to beljakovinska raztopina, je lahko v koncentratu vial prisotna rahla flokulacija (npr. tanka prosojna vlakna), ta pa je kljub temu uporabna.
- d. Ne uporabite koncentrata, ki je moten ali v katerem plavajo tuji delci.
- e. Iz vsake vial je treba počasi odvzeti do 10 ml koncentrata in ga razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje. Za priporočeno skupno količino za infundiranje glede na razpon telesne mase glejte preglednico 5. Raztopino je treba nežno premešati, ni pa je dovoljeno stresati.

Preglednica 5: Priporočeni volumni za infundiranje*

Razpon telesne mase (kg)	Odmerek 1 mg/kg	Odmerek 3 mg/kg	Odmerek 5 mg/kg**
	Skupni volumen za infundiranje (ml)	Skupni volumen za infundiranje (ml)	Skupni volumen za infundiranje (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

* Količina za infundiranje mora temeljiti na predpisanem odmerku; pripraviti je treba končno koncentracijo sebelipaze alfa 0,1 do 1,5 mg/ml.

** Za bolnike s pomanjkanjem LAL, sprejete v obravnavo v prvih 6 mesecih življenja, ki z odmerkom 3 mg/kg ne dosežejo optimalnega kliničnega odziva.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1033/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. avgust 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 23. april 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company (APIOUC)
Alexion Athlone Manufacturing Facility (AAMF)
Monksland Industrial Estate
Athlone
Co. Roscommon
N37 DH79
IRSKA

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Kanuma na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja, in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalno gradivo je namenjeno spodbujanju zdravstvenih delavcev, da bolnike vključijo v predviden register bolezni in kliničnih izidov za bolnike s pomanjkanjem lizosomalne kisle lipaze (LAL), da bi omogočili spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravila Kanuma (Register o pomanjkanju LAL), s posebnim poudarkom na preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, in na razvoju protiteles proti zdravilu (ADA), ki vplivajo na odziv na zdravilo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Kanuma na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Kanuma, imeli dostop do izobraževalnega gradiva. Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- Vodnik za zdravstvene delavce.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- opozorilo in previdnostne ukrepe glede tveganja preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo, ali za razvoj ADA, s posebnim poudarkom na simptomih, času do pojava in resnosti.
- Informacije o obravnavi bolnikov, ki doživijo hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo.
- Podrobnosti o spremljanju potencialnega nastajanja ADA po uvedbi zdravljenja z zdravilom Kanuma, zlasti pri bolnikih, ki jemljejo to zdravilo in ki doživijo klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali morebitno izgubo kliničnega odziva.
- Informacije za zdravstvene delavce o tem, da je odgovornost imetnika dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti preskus za spremljanje ADA-pozitivnih bolnikov, vključno z načini, kako tak preskus zahtevati.
- Informacije o potekajočem Registru o pomanjkanju LAL, vključno s pomenom vključevanja bolnikov, tudi tistih, ki niso zdravljeni z zdravilom Kanuma, in o načinih sodelovanja.

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Register o pomanjkanju LAL: Neintervencijski, multicentrični, bodoči register bolezni in kliničnih izidov pri bolnikih s pomanjkanjem lizosomalne kisle lipaze za nadaljnje razumevanje bolezni, njenega napredovanja in vseh morebitnih zapletov, ter za ocenjevanje dolgoročne učinkovitosti (normalizacija delovanja jeter) in varnosti zdravila Kanuma (zlasti glede preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo, in razvoja protiteles proti zdravilu, ki potencialno vplivajo na odziva na zdravilo) v skladno z dogovorjenim protokolom.	Vmesna poročila se pričakujejo vsaki 2 leti Končno poročilo o študiji se pričakuje januarja 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

KANUMA 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
sebelipaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter koncentrata vsebuje 2 mg sebelipaze alfa. Ena viala vsebuje 20 mg sebelipaze alfa v 10 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
humani serumski albumin
voda za injekcije
Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala z 10 ml
20 mg/10 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!
intravenska uporaba po redčenju
Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1033/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}

SN {številka}

NN {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

10 ml VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

KANUMA 2 mg/ml sterilni koncentrat
sebelipaza alfa
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/10 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

KANUMA 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje sebelipaza alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas oziroma pri vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom dobivanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo KANUMA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo KANUMA
3. Kako se daje zdravilo KANUMA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila KANUMA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo KANUMA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo KANUMA vsebuje učinkovino sebelipaza alfa. Sebelipaza alfa je podobna encimu lizosomska kislina lipaza (LAL), ki se pojavlja naravno in ki jo uporablja telo pri razgradnji maščob. Uporablja se pri zdravljenju bolnikov vseh starosti s pomanjkanjem lizosomalne kisline lipaze (pomanjkanje LAL).

Pomanjkanje LAL je genska motnja, ki povzroča poškodbe jeter, visoko raven holesterola v krvi in druge zaplete zaradi kopičenja določenih vrst maščob (holesterolnih estrov in trigliceridov).

Kako deluje zdravilo KANUMA

To zdravilo je namenjeno zdravljenju z nadomestnimi encimi. To pomeni, da nadomesti manjkajoči ali okvarjeni encim LAL pri bolnikih s pomanjkanjem LAL. To zdravilo deluje tako, da zmanjšuje kopičenje maščobe, ki povzroča zdravstvene zaplete, vključno z moteno rastjo, poškodbo jeter in zapleti na srcu. Izboljša tudi ravni maščobe v krvi, vključno s povečanim LDL (slabim holesterolom) in trigliceridi (maščobami).

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo KANUMA

Zdravila KANUMA ne smete prejeti

- če ste vi sami ali je vaš otrok doživel življenjsko nevarne alergijske reakcije na sebelipazo alfa, ki jih ob ponovnem jemanju zdravila ne bo mogoče nadzirati, ali na jajca ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Če se vi sami oziroma se vaš otrok zdravi z zdravilom KANUMA, lahko vi oziroma vaš otrok doživi neželene učinke med dajanjem zdravila ali v urah, ki sledijo infuziji (glejte poglavje 4). To je znano kot reakcija na infuzijo, ki je lahko včasih resna in vključuje alergijsko reakcijo, ki

bi lahko bila smrtno nevarna in zahteva zdravljenje. Ko vam ali vašemu otroku prvič dajo zdravilo KANUMA, vas mora zdravstveni delavec 1 uro opazovati in paziti na morebitne znake reakcije na infuzijo. **Če vi ali vaš otrok doživite tovrstno hudo reakcijo na infuzijo, poiščite takojšnjo zdravniško pomoč.** Če imate vi oziroma ima vaš otrok reakcijo na infuzijo, boste vi oziroma vaš otrok morda prejeli dodatna zdravila za zdravljenje ali preprečevanje reakcij v prihodnje. Ta zdravila lahko vključujejo antihistaminike, zdravila za zniževanje zvišane telesne temperature in/ali kortikosteroide (vrsta protivnetnih zdravil).

Če je reakcija na infuzijo huda, lahko zdravnik z infundiranjem zdravila KANUMA preneha in vam oziroma vašemu otroku začne dajati ustrezna zdravila.

- Med zdravljenjem se lahko pojavi razvoj krvnih beljakovin proti zdravilu KANUMA, ki se imenujejo tudi protitelesa proti zdravilu. Če opazite zmanjšano učinkovitost zdravila KANUMA, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo lahko vsebuje jajčne beljakovine. Če sta vi oziroma vaš otrok alergična na jajca ali ste imeli alergije na jajca v preteklosti, je treba to povedati zdravniku ali medicinski sestri (glejte poglavje **Zdravila KANUMA ne smete prejeti**).

Druga zdravila in zdravilo KANUMA

Obvestite zdravnika, če vi sami oziroma vaš otrok jemljeta, sta pred kratkim jemala ali pa bosta morda začela jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi sebelipaze alfa pri nosečnicah ni. Iz previdnostnih razlogov zdravila KANUMA ne smete prejeti, če ste noseči.

Dojenje

Ni znano, ali se sebelipaza alfa izloča v materino mleko. Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate dojit. Zdravnik vam bo nato pomagal pri odločitvi, ali boste prenehali dojit ali pa boste prenehali jemati zdravilo KANUMA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom KANUMA za mater.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo KANUMA ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Neželeni učinki sebelipaze alfa vključujejo omotico, ki bi lahko vplivala na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo KANUMA vsebuje natrij

To zdravilo, potem ko je razredčeno z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje za intravensko uporabo, vsebuje 33 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na priporočeni odmerek. To je enako 1,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Povejte svojemu zdravniku, če sta vi oziroma vaš otrok na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako se daje zdravilo KANUMA

Odmerek, ki ga bosta vi oziroma vaš otrok prejela, je odvisen od vaše oziroma otrokove telesne mase.

Dojenčki (mlajši od 6 mesecev)

Za bolnike, ki imajo znake in simptome bolezni kot dojenčki, je priporočeni začetni odmerek 1 mg/kg ali 3 mg/kg enkrat na teden. Glede na otrokov odziv na zdravljenje se lahko razmisli o prilagoditvi odmerka.

Otroci in odrasli

Priporočeni odmerek je 1 mg na kilogram telesne mase enkrat vsak drugi teden s kapalno infuzijo v veno. Glede na vaš odziv oziroma odziv vašega otroka na zdravljenje se lahko razmisli o prilagoditvi odmerka.

Vsaka infuzija bo trajala približno od 1 do 2 uri. Vas ali vašega otroka bo mogoče spremljal zdravnik ali medicinska sestra še dodatno uro po infuziji. Zdravilo KANUMA je treba začeti dajati tako mladim bolnikom, kot je le mogoče, in je namenjeno za dolgoročno uporabo.

Zdravnik ali medicinska sestra bosta zdravilo KANUMA vam oziroma vašemu otroku dala kot (kapalno) infuzijo v veno. Zdravilo je treba pred dajanjem vam oziroma vašemu otroku razredčiti.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki so se pojavili pri bolnikih med prejemanjem zdravila ali tik po tem (reakcija na infuzijo). Najresnejši neželeni učinki lahko vključujejo alergijsko reakcijo (zelo pogosto [pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov] se je pojavila pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, pogosto [pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov] pa se je pojavila pri otrocih in odraslih) s simptomi, ki vključujejo težave z dihanjem, hitro dihanje, hiter srčni utrip, nelagodje v prsnem košu, blago oteklost vek, rdeče oči, izcedek iz nosu, obilno sopenje, koprivnico, srbenje, drisko, bledico, sopenje, znižan kisik v krvi, rdečico kože in razdražljivost. **Če vi ali vaš otrok doživita tovrstne simptome, poiščite takojšnjo zdravniško pomoč.** Če imata vi oziroma vaš otrok reakcijo na infuzijo, bosta morda prejela dodatna zdravila za zdravljenje ali preprečevanje reakcij v prihodnje. Če je reakcija na infuzijo resna, lahko zdravnik z infundiranjem zdravila KANUMA v veno preneha in začne dajati ustrezna zdravila.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) neželeni učinki, o katerih so poročali pri dojenčkih (starih od 1 do 6 mesecev), so:

preobčutljivost (razdražljivost, vznemirjenje, bruhanje, koprivnica, ekcem, srbenje, bledica in preobčutljivost na zdravilo), hude alergijske reakcije (anafilaktične reakcije)
otekanje vek
pospešen srčni utrip
oteženo dihanje
driska, bruhanje
izpuščaj, privzdignjen izpuščaj
zvišana telesna temperatura
znižan kisik v krvi, zvišan krvni tlak, hitro dihanje, razvoj krvnih beljakovin

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih in mladostnikih (starih od 4 do 18 let) in odraslih, so:

preobčutljivost (mrzlica, ekcem, otekanje grla, siljenje na bruhanje, srbenje in koprivnica)
omotica
bolečine v trebuhu, driska
utrujenost, zvišana telesna temperatura

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih in mladostnikih (starih od 4 do 18 let) in odraslih, so:

huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
pospešen srčni utrip
pordela koža, znižan krvni tlak
kratka sapa
napihnenost trebuha
izpuščaj, rdeča otekla koža
nelagodje v prsih, reakcija na mestu infundiranja

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri sebi ali svojem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila KANUMA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Ne stresajte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Priporoča se, da razredčeno raztopino takoj uporabite. Če zdravila ne uporabite takoj, lahko razredčeno zdravilo hranite do 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C ali do 12 ur pri temperaturi pod 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo KANUMA

- Učinkovina je sebelipaza alfa. En ml koncentrata vsebuje 2 mg sebelipaze alfa. Ena viala vsebuje 20 mg sebelipaze alfa v 10 ml.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat (glejte poglavje 2 pod "Zdravilo KANUMA vsebuje natrij"), citronska kislina monohidrat, humani serumski albumin in voda za injekcije.

Izgled zdravila KANUMA in vsebina pakiranja

Zdravilo KANUMA je na voljo kot koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat). Raztopina je bistra do nekoliko opalescentna in brezbarvna do nekoliko obarvana.

Velikost pakiranja: 1 viala, ki vsebuje 10 ml koncentrata.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Združeno kraljestvo

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park

Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Vsaka viala zdravila KANUMA je samo za enkratno uporabo. Zdravilo KANUMA je treba razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje z aseptično tehniko. Razredčeno raztopino je treba bolniku dati z infuzijskim kompletom z majhno vezavo beljakovin, opremljenim z vgrajenim filtrom velikosti 0,2 µm z majhno vezavo beljakovin, s površino večjo kot 4,5 cm², ki je na voljo, da se prepreči zamašitev filtra.

Priprava infuzije sebelipaze alfa

Zdravilo KANUMA je treba pripraviti in uporabiti v skladu z naslednjimi koraki. Uporabiti je treba aseptično tehniko.

- Na podlagi bolnikove telesne mase in predpisanega odmerka je treba določiti število vial, ki jih je treba razredčiti za infundiranje.
- Priporočljivo je, da vial z zdravilom KANUMA pred redčenjem dosežejo temperaturo med 15 °C in 25 °C, da se kar najbolj zmanjša možnost nastajanja beljakovinskih delcev sebelipaze alfa v raztopini. Vial ni dovoljeno puščati zunaj hladilnika dlje kot 24 ur pred razredčitvijo za infundiranje. Vial ni dovoljeno zamrzovati, segrevati in dajati v mikrovalovno pečico; zaščititi jih je treba pred svetlobo.
- Vial ni dovoljeno stresati. Pred razredčitvijo je treba koncentrat v vialah pregledati s prostim očesom; koncentrat mora biti bister do nekoliko opalescenten, brezbarven do nekoliko obarvan (rumeno). Ker je to beljakovinska raztopina, je lahko v koncentratu vial prisotna rahla flokulacija (npr. tanka prosojna vlakna), ta pa je kljub temu uporabna.
- Ne uporabite koncentrata, ki je moten ali v katerem plavajo tuji delci.
- Iz vsake vial je treba počasi odvzeti do 10 ml koncentrata in ga razredčiti z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje. Za priporočeno skupno količino za infundiranje glede na razpon telesne mase glejte preglednico 1. Raztopino je treba nežno premešati in je ni dovoljeno stresati.

Preglednica 1: Priporočeni volumni za infundiranje*

	Odmerek 1 mg/kg	Odmerek 3 mg/kg	Odmerek 5 mg/kg**
Razpon telesne mase (kg)	Skupni volumen za infundiranje (ml)	Skupni volumen za infundiranje (ml)	Skupni volumen za infundiranje (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

* Količina za infundiranje mora temeljiti na predpisanem odmerku; pripraviti je treba končno koncentracijo sebelipaze alfa od 0,1 do 1,5 mg/ml.

** Za bolnike s pomanjkanjem LAL, sprejete v obravnavo v prvih 6 mesecih življenja, ki z odmerkom 3 mg/kg ne dosežejo optimalnega kliničnega odziva.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.