

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KANUMA 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 2 mg sebelipazy alfa (sebelipasum alfa)*. Każda fiolka 10 ml zawiera 20 mg sebelipazy alfa.

*Sebelipaza alfa produkowana jest w białku jaja transgenicznych ptaków rodzaju *Gallus* metodą rekombinacji DNA (ang. *recombinant DNA*, rDNA).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 33 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko zabarwionego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt KANUMA jest wskazany do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem KANUMA powinno być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w postępowaniu u pacjentów z niedoborem LAL, innymi zaburzeniami metabolicznymi lub przewlekłymi chorobami wątroby. Produkt KANUMA powinien być podawany przez wyszkolony fachowy personel medyczny ze znajomością postępowania w nagłych sytuacjach medycznych.

Dawkowanie

Ważne jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia po rozpoznaniu niedoboru LAL.

Instrukcja dotycząca środków ostrożności i monitorowania pod kątem reakcji nadwrażliwości podana jest w punkcie 4.4. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy rozważyć premedykację zgodnie ze standardem opieki (patrz punkt 4.4).

Niemowlęta (w wieku < 6 miesięcy)

Zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku <6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Dzieci i dorośli

Zalecana dawka początkowa dla dzieci i dorosłych bez szybko postępującej postaci niedoboru LAL, który wystąpił przed 6. miesiącem życia, wynosi 1 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

W oparciu o aktualną znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki sebelipazy alfa nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

Decyzję o podawaniu produktu KANUMA niemowlętom z potwierdzoną niewydolnością wielonarządową należy pozostawić do uznania lekarza prowadzącego.

Pacjenci z nadwagą

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu KANUMA u pacjentów z nadwagą, w związku z czym nie można zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu KANUMA u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i nie można zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów. Patrz punkt 5.1.

Sposób podawania

Produkt KANUMA przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.

Całą objętość należy podać w infuzji w ciągu około 2 godzin. Można rozważyć podanie infuzji w ciągu 1 godziny, jeśli znana jest tolerancja danego pacjenta. W razie zwiększenia dawki czas infuzji można wydłużyć.

Produkt KANUMA należy podawać przez filtr 0,2 μ m (patrz punkt 6.6).

Instrukcje rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość (reakcja anafilaktyczna) na substancję czynną, jeśli próby ponownego podania okażą się nieskuteczne, na jaja lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna

Zgłoszono występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, u pacjentów leczonych sebelipazą alfa, patrz punkt 4.8. W związku z tym w razie podawania sebelipazy alfa należy zapewnić dostępność odpowiedniego zaplecza medycznego. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji przerwać natychmiast podawanie sebelipazy alfa i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po wystąpieniu ciężkiej reakcji należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem sebelipazy alfa.

Po pierwszej infuzji sebelipazy alfa, w tym po pierwszej infuzji po zwiększaniu dawki, należy przez 1 godzinę obserwować pacjentów czy występują u nich jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Postępowanie w razie reakcji nadwrażliwości może obejmować chwilowe wstrzymanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) kortykosterydów. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła reakcja alergiczna podczas infuzji, należy zachować ostrożność przy ponownym podawaniu produktu. W razie przerwania infuzji można ją wznowić z mniejszą szybkością, zwiększając ją w zależności od tolerancji pacjenta. Premedykacja lekami przeciwgorączkowymi i (lub) przeciwhistaminowymi może zapobiec wystąpieniu kolejnych reakcji u pacjentów wymagających leczenia objawowego.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje na infuzję oraz u których doszło do utraty działania lub w razie braku efektu działania należy przeprowadzić test na obecność przeciwciał.

Ten produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek jaja. Pacjenci z rozpoznaną alergią na jaja byli wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 4.3).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera 33 mg sodu w każdej fiole i podawany jest po rozcieńczeniu w 0,9% (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do infuzji (patrz punkt 6.6). Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ponieważ jest to rekombinowane białko ludzkie, jest bardzo mało prawdopodobne, aby sebelipaza alfa wchodziła w interakcje z innymi lekami w związku z metabolizmem przez cytochrom P450 lub o innym podłożu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania sebelipazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania sebelipazy alfa w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych z badań obejmujących kobiety karmiące piersią. Nie wiadomo, czy sebelipaza alfa przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie sebelipazy alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu sebelipazy alfa na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt KANUMA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość poważnych działań niepożądanych, jakie wystąpiły u 3% pacjentów w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej. Podmiotowe i przedmiotowe objawy obejmowały dyskomfort w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek, duszność, uogólnioną i swędzącą wysypkę, przekrwienie, łagodny obrzęk powiek, wysięk z nosa, ciężkie zaburzenia oddechowe, częstoskurcz, przyspieszony oddech i pokrzywkę.

Lista działań niepożądanych w postaci tabeli

Dane podane w Tabeli 1 opisują działania niepożądane obserwowane u niemowląt otrzymujących produkt KANUMA w badaniach klinicznych w dawce do 3 mg/kg mc. co tydzień. Dane podane w Tabeli 2 opisują działania niepożądane obserwowane u dzieci i dorosłych otrzymujących sebelipazę alfa w badaniach klinicznych w dawce do 1 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

Działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone u niemowląt^c otrzymujących produkt KANUMA

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania ^a	Preferowany termin MedDRA
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	Obrzęk powiek
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Pobudzenie ^b , drażliwość ^b
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Hipotonia
Zaburzenia serca	Bardzo często	Częstoskurcz ^b
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze, błądność ^b
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Niewydolność oddechowa, świszczący oddech, kaszel, nieżyt nosa, niedrożność nosa, kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, choroba refluksowa przełyku, odruchy wymiotne, wymioty ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Pokrzywka ^b , wysypka ^b , wyprysk ^b , świąd, wysypka plamisto-grudkowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Dreszcze, hipertermia, gorączka ^b , obrzęk
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Wzrost temperatury ciała, zmniejszenie saturacji tlenem, wzrost ciśnienia krwi, przyspieszenie akcji serca, przyspieszenie oddechu

^a Bardzo często = zgłoszone u ≥ 1 pacjenta otrzymującego produkt KANUMA

^b Zgłoszone u ≥ 2 pacjentów otrzymujących produkt KANUMA

^c Wiek w chwili podania pierwszej dawki: 1 do 6 miesięcy

Tabela 2: Działania niepożądane zgłoszone u dzieci i dorosłych^d otrzymujących produkt KANUMA

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania ^a	Preferowany termin MedDRA
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcja anafilaktyczna, obrzęk powiek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Przemijająca hipercholesterolemia, przemijająca hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk ^c , bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	Często	Przekrwienie ^e , niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Obrzęk krtani ^e , duszność ^{b,c,e} ,

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka ^{b,e} , ból brzucha ^{b,e} , rozcięcie jamy brzusznej, nudności ^{b,e}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pokrzywka, wysypka ^{c,e} (w tym wysypka grudkowa i wysypka swędząca), świąd ^e , wyprysk ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Nadmierne krwawienia miesiączkowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Dreszcze, dyskomfort w klatce piersiowej ^{c,e} , obrzęk, zmęczenie, stwardnienie w miejscu infuzji, gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Wzrost temperatury ciała ^{b,c}
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcja związana z infuzją ^c

^a Często = zgłoszone u ≥ 1 pacjenta otrzymującego produkt KANUMA

^b Zgłoszone z taką samą częstością u pacjentów otrzymujących produkt KANUMA lub placebo, lub częściej u pacjentów otrzymujących placebo w fazie podwójnie ślepej próby w badaniu LAL-CL02

^c Zgłoszone jako element działania niepożądanego u pojedynczego pacjenta otrzymującego produkt KANUMA w badaniu LAL-CL02

^d Wiek w chwili podania pierwszej dawki: 4 do 58 lat

^e Zgłoszone u ≥ 2 pacjentów otrzymujących produkt KANUMA

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

U 3 pacjentów ze 106 (3%) leczonych produktem KANUMA, w tym u 1 z 14 (7%) niemowląt i 2 z 92 (2%) dzieci i dorosłych, w badaniach klinicznych wystąpiły podmiotowe i przedmiotowe objawy odpowiadające reakcji anafilaktycznej. Reakcja anafilaktyczna wystąpiła podczas infuzji nawet 1 rok po rozpoczęciu leczenia.

W badaniach klinicznych u 21 ze 106 (20%) pacjentów leczonych produktem KANUMA, w tym 9 z 14 (64%) niemowląt i 12 z 92 (13%) dzieci i dorosłych wystąpiły podmiotowe i przedmiotowe objawy odpowiadające reakcji anafilaktycznej lub o możliwym związku z taką reakcją. Takie zgłoszone objawy przedmiotowe i podmiotowe, które wystąpiły u dwóch lub więcej pacjentów, obejmowały ból brzucha, pobudzenie, dreszcze, biegunkę, wyprysk, nadciśnienie tętnicze, drażliwość, obrzęk krtani, nudności, obrzęk, bledność, świąd, gorączkę/wzrost temperatury ciała, wysypkę, częstoskurcz, pokrzywkę i wymioty. Większość z tych działań wystąpiła podczas infuzji lub w ciągu 4 godzin od jej zakończenia.

Przemijająca hiperlipidemia

Zgodnie ze znanym mechanizmem działania, po rozpoczęciu leczenia obserwowano bezobjawowe zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. Takie zwiększenie generalnie występowało w ciągu pierwszych 2 do 4 tygodni, a stężenie zmniejszało się w ciągu dalszych 8 tygodni leczenia. Patrz punkt 5.1.

Immunogenność

U pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) skierowane przeciwko sebelipazie alfa. Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne ograniczone dane, wydaje się, że ADA występują częściej u niemowląt.

W badaniu LAL-CL03 ADA pojawiły się u 4 z 7 kwalifikujących się do oceny niemowląt (57%) podczas leczenia produktem KANUMA. W momencie pierwszego stwierdzenia obecności ADA 3 pacjentów otrzymywało dawkę 1 mg/kg mc. raz na tydzień, a jeden pacjent – 3 mg/kg mc. raz na tydzień. U większości pacjentów, u których wystąpiły ADA, doszło do tego w ciągu pierwszych 2 miesięcy ekspozycji. U 3 z tych 4 pacjentów miano ADA spadło do niewykrywalnego poziomu przy kontynuacji leczenia. U dwóch pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał, które w warunkach *in vitro* hamowały aktywność enzymu i wychwyt enzymu przez komórki. W osobnym badaniu

obejmującym niemowlęta, u jednego z pięciu kwalifikujących się do oceny pacjentów pojawiły się przeciwciała hamujące aktywność enzymu *in vitro* i wychwyt enzymu przez komórki.

W badaniu LAL-CL02, ADA wystąpiły u 5 z 35 kwalifikujących się do oceny dzieci i dorosłych (14%), którym podawano produkt KANUMA podczas 20-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Wszyscy pacjenci otrzymywali dawkę 1 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły ADA, doszło do tego w ciągu pierwszych 3 miesięcy ekspozycji. U wszystkich pacjentów miano ADA spadło do niewykrywalnego poziomu przy kontynuacji leczenia. U dwóch pacjentów stwierdzono obecność ADA tylko w jednym punkcie czasowym. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał, które w warunkach *in vitro* hamowałyby aktywność enzymu, a u jednego pacjenta wystąpiły przeciwciała hamujące wychwyt enzymu przez komórki w warunkach *in vitro*.

Nie określono związku pomiędzy wystąpieniem ADA przeciwko sebelipazie alfa a zmniejszeniem skuteczności leczenia lub wystąpieniem działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano stosowanie dawek sebelipazy alfa do 5 mg/kg mc. raz na tydzień i nie stwierdzono swoistych objawów przedmiotowych ani podmiotowych występujących po podaniu większych dawek. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych, patrz punkty 4.4 i 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy; kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL)

Niedobór LAL jest to rzadka choroba związana z dużą liczbą powikłań i znaczną śmiertelnością, która dotyka osoby od wieku niemowlęcego do dorosłości. Niedobór LAL występujący u niemowlęcia jest nagłym stanem medycznym z szybką progresją choroby w ciągu tygodni i zwykle prowadzi do zgonu w pierwszych 6 miesiącach życia. Niedobór LAL jest dziedziczną autosomalnie recesywnie lizosomalną chorobą spichrzeniową wywołaną defektem genetycznym powodującym znaczne zmniejszenie lub całkowity brak aktywności lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL).

Niedobór enzymu LAL prowadzi do kumulacji w lizosomach estrów cholesterolu i triglicerydów. W wątrobie akumulacja ta prowadzi do powiększenia wątroby, zwiększenia zawartości tłuszczu w wątrobie, zwiększenia aktywności aminotransferaz wskazującego na przewlekłe uszkodzenie wątroby i progresji do zwłóknienia, marskości i powikłań schyłkowej niewydolności wątroby. W śledzionie niedobór LAL prowadzi do powiększenia śledziony, niedokrwistości i małopłytkowości. Kumulacja lipidów w ścianie jelita prowadzi do zaburzeń wchłaniania i zahamowania wzrostu. Często występuje dyslipidemia ze zwiększonym stężeniem LDL i triglicerydów i zmniejszonym stężeniem HDL, z towarzyszącym zwiększeniem zawartości tłuszczu w wątrobie i aktywności aminotransferaz. Poza chorobą wątroby pacjenci z niedoborem LAL są w większym stopniu narażeni na wystąpienie chorób układu krążenia i przyspieszonego rozwoju miażdżycy.

Mechanizm działania

Sebelipaza alfa jest rekombinowaną ludzką lizosomalną kwaśną lipazą (ang. *recombinant human lysosomal acid lipase*, rhLAL).

Sebelipaza alfa wiąże się z receptorami na powierzchni komórek za pośrednictwem glikanów obecnych na powierzchni białka, a następnie przemieszcza się do wnętrza lizosomów. Sebelipaza alfa katalizuje zachodzącą w lizosomach hydrolizę estrów cholesterolu i triglicerydów do wolnego cholesterolu, glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych. Uzupełnienie niedoboru enzymu LAL prowadzi do zmniejszenia zawartości tłuszczu w wątrobie i aktywności aminotransferaz oraz umożliwia metabolizm estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach, prowadząc do zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*, LDL), cholesterolu nie-HDL (ang. *non-high-density lipoprotein*, non-HDL) i triglicerydów, a zwiększenia stężenia cholesterolu HDL. W wyniku zmniejszenia zawartości substratów w jelitach dochodzi do poprawy wzrostu.

Badania kliniczne

Niemowlęta z niedoborem LAL

Badanie LAL-CL03 było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie oceniającym stosowanie produktu KANUMA u 9 pacjentów z niedoborem LAL i zatrzymaniem wzrostu lub innymi oznakami szybko postępującej choroby przed ukończeniem 6. miesiąca życia. Pacjenci mieli także szybko postępującą chorobę wątroby i ciężkie powiększenie wątroby i śledziony. Zakres wieku w momencie włączenia do badania wynosił 1-6 miesięcy. Pacjenci otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 0,35 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień. W zależności od odpowiedzi klinicznej zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień miało miejsce już w 1. miesiącu lub do 20 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w dawce 1 mg/kg mc. Dopuszczalne było dalsze zwiększanie dawki do 5 mg/kg mc. raz na tydzień.

Skuteczność oceniono przez porównanie przeżywalności pacjentów leczonych produktem KANUMA w badaniu LAL-CL03, którzy ukończyli 12. miesiąc życia, z historyczną kohortą nieleczonych niemowląt z niedoborem LAL o podobnej charakterystyce klinicznej. W badaniu LAL-CL03, 6 z 9 niemowląt leczonych produktem KANUMA przeżyło ponad 12 miesięcy (67% 12-miesięcznego przeżycia, 95% CI: 30% do 93%). Przy kontynuacji leczenia po ukończeniu 12. miesiąca życia 1 pacjent zmarł w wieku 15 miesięcy. W kohorcie historycznej żaden z 21 pacjentów nie przeżył ponad 8 miesięcy (0% 12-miesięcznego przeżycia, 95% CI: 0% do 16%).

Produkt KANUMA w dawce do 1 mg/kg mc. raz na tydzień spowodował poprawę aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz przyrostu masy ciała w kilku pierwszych tygodniach leczenia. Średnie zmniejszenie aktywności AlAT i AspAT od punktu początkowego do Tygodnia 48 wynosiło, odpowiednio -34,0 U/l i -44,5 U/l. Zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień związane było z dodatkową poprawą przyrostu masy ciała, zmniejszeniem powiększonych węzłów chłonnych i zwiększeniem stężenia albumin w surowicy. Średnia wartość centyla masy w stosunku do wieku zwiększyła się od punktu początkowego do Tygodnia 48 z 12,74% do 29,83%, a średnie stężenie albumin w surowicy z 26,7 g/l do 38,7 g/l.

Jedno niemowlę było leczone w badaniu LAL-CL03 dawką 5 mg/kg mc. raz na tydzień; nie zgłoszono żadnych nowych działań niepożądanych dla tej dawki. Ze względu na brak większej ilości danych klinicznych, nie zaleca się tej dawki.

Dzieci i dorośli z niedoborem LAL

Badanie LAL-CL02 było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, obejmującym 66 dzieci i dorosłych z niedoborem LAL. Pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących produkt KANUMA w dawce 1 mg/kg mc (n=36) lub placebo (n=30) raz na dwa tygodnie w 20-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Zakres wieku w momencie randomizacji wynosił 4-58 lat (71% pacjentów miało < 18 lat). Jednym z kryteriów włączenia do badania była aktywność AlAT wynosząca $\geq 1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN). Większość pacjentów (58%) miała stężenie cholesterolu LDL > 190 mg/dl przy włączeniu do

badania, a 24% pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL > 190 mg/dl przyjmowało leki obniżające stężenie lipidów. Wśród 32 pacjentów, którzy przeszli biopsję wątroby przy włączeniu do badania, 100% miało zwłóknienie, a 31% miało marskość wątroby. Zakres wieku pacjentów z marskością wątroby potwierdzoną biopsją wynosił 4-21 lat.

Oceniano następujące kryteria oceny końcowej: normalizacja aktywności AlAT, zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, zmniejszenie stężenia cholesterolu nie-HDL, normalizacja aktywności AspAT, zmniejszenie stężenia triglicerydów, zwiększenie stężenia cholesterolu HDL, zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie ocenianej obrazowaniem rezonansu magnetycznego w sekwencji multi echo gradient-echo (MEGE-MRI) oraz zmniejszenie stłuszczenia wątroby ocenianego morfometrią.

Po zakończeniu 20-tygodniowego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby w grupie otrzymującej sebelipazę alfa zaobserwowano statystycznie znamienne poprawę wielu kryteriów oceny końcowej w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jak to przedstawiono w Tabeli 3. Bezwzględne zmniejszenie średniej aktywności AlAT wyniosło -57,9 U/l (-53%) w grupie leczonej sebelipazą alfa oraz -6,7 U/l (-6%) w grupie placebo.

Tabela 3: Główne i drugorzędne kryteria końcowej oceny skuteczności w badaniu LAL-CL02

Kryterium oceny końcowej	KANUMA (n=36)	Placebo (n=30)	Wartość p ^d
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Normalizacja aktywności AlAT ^a	31%	7%	0,0271
Drugorzędowe punkty końcowe			
Cholesterol LDL, średnia zmiana % od wartości wyjściowej	-28%	-6%	< 0,0001
Cholesterol nie-HDL, średnia zmiana % od wartości wyjściowej	-28%	-7%	< 0,0001
Normalizacja aktywności AspAT ^b	42%	3%	0,0003
Triglicerydy, średnia zmiana % od wartości wyjściowej	-25%	-11%	0,0375
Cholesterol HDL, średnia zmiana % od wartości wyjściowej	20%	-0,3%	< 0,0001
Zawartość tłuszczu w wątrobie ^c , średnia zmiana % od wartości wyjściowej	-32%	-4%	< 0,0001

^a Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normalizację, zdefiniowaną jako wartość 34 lub 43 U/l, w zależności od wieku i płci.

^b Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normalizację, zdefiniowaną jako wartość 34-59 U/l, w zależności od wieku i płci. Oceniono u pacjentów z nieprawidłową wyjściową wartością (n=36 w grupie KANUMA; n=29 w grupie placebo).

^c Oceniono u pacjentów z przeprowadzonym badaniem MEGE-MRI (n=32 w grupie KANUMA; n=25 w grupie placebo).

^d Wartości p otrzymane z dokładnego testu Fishera dla kryteriów normalizacji oraz test sumy rang Wilcoxa dla wszystkich pozostałych kryteriów oceny końcowej.

W podgrupie pacjentów (n=26) dostępne były wyniki dwóch biopsji przeprowadzonych w punkcie początkowym i w Tygodniu 20. Wśród pacjentów z wynikami dwóch biopsji, u 63% (10/16) pacjentów leczonych produktem KANUMA doszło do zmniejszenia stłuszczenia wątroby (zmniejszenie o $\geq 5\%$) ocenianego morfometrią w porównaniu z 40% (4/10) pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była statystycznie znamienne.

Okres leczenia metodą próby otwartej

Łącznie 65 z 66 pacjentów przeszło do okresu leczenia metodą próby otwartej (trwającego do 130 tygodni) produktem KANUMA w dawce 1 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie. U pacjentów, którzy otrzymywali produkt KANUMA w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie aktywności ALT osiągnięte podczas pierwszych 20 tygodni leczenia utrzymało się; zaobserwowano też dalszą poprawę parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu-LDL i cholesterolu-HDL. U

czterech (4) z 65 pacjentów uczestniczących w okresie otwartej próby badania zwiększono dawkę do 3 mg/kg co drugi tydzień w oparciu o odpowiedź kliniczną.

U pacjentów otrzymujących placebo utrzymywała się zwiększona aktywność w surowicy i nieprawidłowe stężenie lipidów w surowicy w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Zgodnie z tendencją obserwowaną u pacjentów leczonych produktem KANUMA w okresie podwójnie ślepej próby, rozpoczęcie leczenia produktem KANUMA w okresie próby otwartej spowodowało szybkie zmniejszenie aktywności ALAT i poprawę parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu-LDL i cholesterolu-HDL.

W osobnym badaniu prowadzonym metodą próby otwartej (LAL-CL01/LAL-CL04) obejmującym dorosłych pacjentów z niedoborem LAL, korzystne zmiany aktywności aminotransferaz w surowicy i stężeń lipidów utrzymywały się przez cały 104-tygodniowy okres leczenia.

Dzieci i młodzież

Z 84 pacjentów, którzy otrzymywali sebelipazę alfa podczas badań klinicznych (LAL-CL01/LAL-CL04, LAL-CL02 i LAL-CL03), 56 (67%) stanowiły dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca do 18 lat).

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu KANUMA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedoboru LAL (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Rejestr pacjentów z niedoborem LAL

Zachęca się lekarzy i innych członków personelu medycznego do wzięcia udziału i zgłaszania wszystkich pacjentów z rozpoznaniem niedoboru LAL do rejestru pacjentów z niedoborem LAL.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dzieci i dorośli

Farmakokinetyka sebelipazy alfa u dzieci, młodzieży i dorosłych została określona na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej 65 pacjentów z niedoborem LAL, którzy otrzymywali dożylnie infuzje produktu KANUMA w dawce 1 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie w badaniu LAL-CL02. W grupie tej 24 pacjentów było w wieku 4-11 lat, 23 było w wieku 12-17 lat, a 18 było w wieku ≥ 18 lat (Tabela 4). Biorąc pod uwagę wyniki analizy niekompartimentowej danych pochodzących od dorosłych (LAL-CL01/LAL-CL-04), wydaje się, że farmakokinetyka sebelipazy alfa jest nieliniowa, ze zwiększeniem ekspozycji dla dawek 1 i 3 mg/kg mc. w stopniu nieproporcjonalnie większym. Nie zaobserwowano żadnej kumulacji przy dawce 1 mg/kg mc. (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie) ani 3 mg/kg mc. raz na tydzień.

Tabela 4: Średnie parametry farmakokinetyki populacyjnej

Parametr farmakokinetyczny	Badanie LAL-CL02 – dzieci i dorośli 1 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie					
	Wiek 4-11 lat n=24		Wiek 12-17 lat n=23		≥ 18 lat n=18	
	Tydzień 0	Tydzień 22*	Tydzień 0	Tydzień 22*	Tydzień 0	Tydzień 22*
AUC _{ss} (ng·h/ml)	1133,8	941,6	1436,4	1453,6	1989,3	1861,0
C _{maks} (ng/ml)	571,7	489,6	736,4	783,6	1076,9	957,0
T _{maks} (h)	1,2	1,3	1,2	1,1	1,4	1,3
CL (l/h)	28,8	31,1	35,1	37,4	36,4	38,2
V _c (l)	3,3	3,6	5,0	5,4	5,5	5,3
T _{1/2} (h)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

*Tydzień 22 dla pacjentów z grupy placebo oznacza Tydzień 0, tzn. pierwszy tydzień czynnego leczenia.

AUC_{ss} = pole pod krzywą stężenia w osoczu względem czasu w stanie stacjonarnym

C_{maks} = stężenie maksymalne

T_{maks} = czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego
CL = klirens
 V_c = centralna objętość dystrybucji
 $T_{1/2}$ = okres półtrwania

Niemowlęta (w wieku poniżej 6 miesięcy)

W badaniu LAL-CL03 sebelipaza alfa była eliminowana z krążenia ogólnoustrojowego z medianą $T_{1/2}$ wynoszącą 0,1 godz. (zakres: 0,1-0,2) przy dawce 3 mg/kg mc. raz na tydzień (n=4). Różnica w ekspozycji na sebelipazę alfa pomiędzy grupami otrzymującymi 0,35 mg/kg i 3 mg/kg mc. raz na tydzień była nieproporcjonalnie większa w stosunku do dawki; 8,6-krotne zwiększenie dawki spowodowało 9,6-krotne zwiększenie ekspozycji wyrażone jako AUC i 10,0-krotne zwiększenie ekspozycji wyrażone jako C_{maks} .

Liniowość lub nieliniowość

Biorąc pod uwagę powyższe dane, wydaje się, że farmakokinetyka sebelipazy alfa jest nieliniowa ze zwiększeniem ekspozycji dla dawek 1 i 3 mg/kg mc. w stopniu nieproporcjonalnie większym.

Szczególne populacje

Przeprowadzono analizę współzmiennych modelu farmakokinetyki populacyjnej dla sebelipazy alfa i stwierdzono, że wiek, masa ciała i płeć nie mają znaczącego wpływu na CL i V_c sebelipazy alfa. Nie badano stosowania sebelipazy alfa u pacjentów w wieku od 2 do 4 lat ani u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Dostępne są ograniczone informacje na temat farmakokinetyki sebelipazy alfa w grupach etnicznych innych niż rasa biała.

Sebelipaza alfa jest białkiem i oczekuje się, że jest rozkładana metabolicznie na drodze hydrolizy peptydów. W związku z tym nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sebelipazy alfa. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Wydalanie przez nerki uważa się za drugorzędny szlak eliminacji. Nie ma danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dostępne są ograniczone informacje na temat wpływu przeciwciał przeciwko lekowi na farmakokinetykę sebelipazy alfa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp oraz toksycznego wpływu na płodność, rozwój zarodkowy i płodowy oraz rozwój około- i pourodzeniowy u szczurów i królików nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksyczności podczas długotrwałego podawania młodym makakom jawańskim nie wykazały żadnego działania toksycznego przy dawkach do 3 razy większych od zalecanej dawki dla niemowląt i 10 razy większych od dawek stosowanych u dzieci/dorosłych. Nie zaobserwowano niepożądanych działań w badaniach rozwoju zarodkowego i płodowego u szczurów i królików przy dawkach będących co najmniej 10-krotnością dawki stosowanej u dorosłych/dzieci, ani w badaniach płodności i rozwoju około- i pourodzeniowego u szczurów przy dawkach do 10-krotności dawki zalecanej dla dorosłych/dzieci.

Nie przeprowadzono badań oceniających mutagenność i rakotwórczość sebelipazy alfa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy jednowodny
Albumina surowicy ludzkiej
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki: 2 lata

Po rozcieńczeniu: Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu po rozcieńczeniu do 24 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C lub do 12 godzin w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie użyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za jego przechowywanie i warunki przed użyciem ponosi użytkownik; okres przechowywania nie powinien zasadniczo przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C lub do 12 godzin w temperaturze poniżej 25°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła typu I zamknięta korkiem z silikonowanej gumy butylowej, aluminiowym kapslem oraz plastikowym odrywanym wieczkiem, zawierająca 10 ml koncentratu.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka produktu KANUMA przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Produkt KANUMA należy rozcieńczać 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do infuzji z zachowaniem zasad aseptyki.

Rozcieńczony roztwór należy podawać pacjentom z użyciem zestawu do infuzji o słabej zdolności do wiązania białek, z przepływowym filtrem 0,2 µm o słabym wiązaniu z białkami, w miarę możliwości o powierzchni większej od 4,5 cm², aby uniknąć zablokowania filtra.

Przygotowanie infuzji sebelipazy alfa

Produkt KANUMA powinien być przygotowany i podany zgodnie z następującymi punktami. Należy stosować zasady aseptyki.

- Liczba fiolek do rozcieńczenia i podania w infuzji powinna być określona w zależności od masy ciała pacjenta i przepisanej dawki.
- Zaleca się odczekanie aż fiolki KANUMA osiągną temperaturę od 15 do 25°C przed rekonstytucją, aby zminimalizować ryzyko wytrącania się w roztworze cząsteczek sebelipazy alfa. Nie pozostawiać fiolek poza lodówką na dłużej niż 24 godziny przed rozcieńczeniem do

- infuzji. Nie zamrażać i nie podgrzewać fiolek w kuchence mikrofalowej ani w inny sposób; chronić przed światłem.
- c. Nie wstrząsać fiolkami. Przed rozcieńczeniem należy skontrolować wzrokowo roztwór w fiolkach; roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do nieznacznie zabarwionego (żółtego). Ze względu na białkowy charakter tego produktu w roztworze zawartym we fiolece może być widoczna nieznaczna flokulacja (np. cienkie, przezroczyste włókienka); roztwór taki nadaje się do stosowania.
 - d. Nie stosować, jeśli roztwór jest mętny lub jeśli zawiera widoczne obce ciała.
 - e. Powoli pobrać do 10 ml roztworu z każdej fiołki i rozcieńczyć 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do infuzji. Zalecane całkowite objętości infuzji dla poszczególnych zakresów masy ciała podane są w Tabeli 5. Roztwór należy delikatnie zamieszać i nie wstrząsać.

Tabela 5: Zalecane objętości infuzji (dla dawki 1 mg/kg mc.)*

Zakres masy ciała (kg)	Całkowita objętość infuzji (ml)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

* Objętość infuzji powinna zależeć od przepisanej dawki i powinna być przygotowana tak, by ostateczne stężenie sebelipazy alfa wynosiło 0,1-1,5 mg/ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francja

8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1033/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28 dostojny 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irlandia

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I:
Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

• **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu Kanuma do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z krajowymi władzami rejestracyjnymi format i treść programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacyjne, metody dystrybucji i inne aspekty programu.

Materiały edukacyjne mają na celu zachęcenie członków fachowego personelu medycznego do włączenia pacjentów do prospektywnego rejestru pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL), obejmującego przebieg choroby i skutki kliniczne, mającego na celu monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kanuma (rejestr pacjentów z niedoborem LAL), ze zwróceniem szczególnej uwagi na reakcje nadwrażliwości włącznie z reakcją anafilaktyczną i powstawania przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) mających wpływ na odpowiedź na lek.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Kanuma jest dopuszczony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy, jak można oczekiwać, będą stosować produkt Kanuma, będą mieć dostęp do materiałów edukacyjnych.

Materiały edukacyjne powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla fachowego personelu medycznego

Wytyczne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące ryzyka reakcji nadwrażliwości, włącznie z reakcją anafilaktyczną lub wystąpieniem ADA, ze szczególną uwagą zwróconą na objawy, czas do wystąpienia oraz ciężkość.
- Informacje na temat postępowania u pacjentów z ciężką reakcją nadwrażliwości włącznie z reakcją anafilaktyczną.
- Szczegółowe informacje dotyczące obserwacji w kierunku powstawania ADA po rozpoczęciu leczenia produktem Kanuma, zwłaszcza u pacjentów leczonych produktem Kanuma, u których wystąpi klinicznie znacząca reakcja nadwrażliwości lub utrata odpowiedzi klinicznej.
- Informacja dla fachowego personelu medycznego, że podmiot odpowiedzialny ponosi odpowiedzialność za zapewnienie testów do obserwacji pacjentów z obecnością ADA, włącznie z trybami zamawiania tych testów.
- Informacje na temat czynnego rejestru pacjentów z niedoborem LAL, w tym informacje dotyczące znaczenia włączania do niego pacjentów, również pacjentów nieleczonych produktem Kanuma i różnych trybów udziału.

Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): Rejestr pacjentów z niedoborem LAL: nieinterwencyjny, wieloośrodkowy prospektywny rejestr przebiegu choroby i skutków klinicznych obejmujący pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w celu lepszego poznania choroby, jej progresji i powiązanych z nią powikłań, jak również oceny długookresowej skuteczności (normalizacja czynności wątroby) i bezpieczeństwa stosowania produktu Kanuma (w szczególności reakcji nadwrażliwości włącznie z reakcją anafilaktyczną i powstawania przeciwciał przeciwko lekowi mogących mieć wpływ na odpowiedź na leczenie) zgodnie z uzgodnionym protokołem.	Raporty okresowe oczekiwane są co roku, razem z PSUR Końcowy raport z badania oczekiwany jest w styczniu 2027 r.

Badanie LAL-CL08: badanie Fazy II prowadzone metodą próby otwartej obejmujące niemowlęta z szybko postępującym niedoborem LAL w celu oceny danych nt. długookresowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Cele dotyczące skuteczności to ocena czynności wątroby w okresie do 3 lat i przeżywalność po 12 miesiącach. Cele dotyczące bezpieczeństwa powinny być skupione na reakcjach nadwrażliwości, a zwłaszcza powstawaniu przeciwciał przeciwko lekowi mogących mieć wpływ na odpowiedź na leczenie.	Końcowy raport z badania oczekiwany jest w grudniu 2018 r.
---	---

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KANUMA 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
sebelipaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 20 mg sebelipazy alfa w 10 ml roztworu (2 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Sodu cytrynian dwuwodny (Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania)

Kwas cytrynowy jednowodny

Albumina surowicy ludzkiej

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka 10 ml; 20 mg/10 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1033/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA 10 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KANUMA 2 mg/ml jałowy koncentrat
sebelipaza alfa
podanie iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg/10 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KANUMA 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji sebelipaza alfa (sebelipasum alfa)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KANUMA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku KANUMA
3. Jak podawany jest lek KANUMA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KANUMA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KANUMA i w jakim celu się go stosuje

Lek KANUMA zawiera substancję czynną o nazwie sebelipaza alfa. Sebelipaza alfa jest podobna do naturalnie występującego enzymu, lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL), który organizm wykorzystuje do rozkładania tłuszczów. Lek ten stosowany jest w leczeniu pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL).

Niedobór LAL jest chorobą genetyczną, która prowadzi do uszkodzenia wątroby, dużego stężenia cholesterolu i innych powikłań spowodowanych przez nagromadzenie w organizmie pewnych typów tłuszczów (estrów cholesterolu i triglicerydów).

Jak działa lek KANUMA

Lek ten stanowi enzymatyczną terapię zastępczą. Oznacza to, że zastępuje enzym LAL, który u pacjentów z niedoborem LAL nie występuje lub ma za małą aktywność. Działanie tego leku polega na zmniejszaniu ilości nagromadzonych tłuszczów powodujących powikłania medyczne, w tym spowolnienie wzrostu, uszkodzenie wątroby i powikłania ze strony serca. Poprawia się także profil tłuszczów we krwi, w tym zwiększone stężenie cholesterolu LDL („złego” cholesterolu) i triglicerydów.

2. Informacje ważne przed podaniem leku KANUMA

Kiedy nie wolno podawać leku KANUMA:

- jeśli pacjent miał zagrażającą życiu reakcję alergiczną na sebelipazę alfa, której nie dało się zapobiec przy powtórным podaniu leku, na jaja lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Jeżeli pacjent leczony jest lekiem KANUMA, mogą u niego wystąpić działania niepożądane podczas podawania leku lub w ciągu godzin po zakończeniu infuzji (patrz punkt 4). Określa się to jako reakcję na infuzję, która niekiedy może być ciężka i może obejmować reakcję alergiczną. **Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja na infuzję, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską.** Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na infuzję, może otrzymać dodatkowe leki w celu leczenia lub zapobiegania takim reakcjom w przyszłości. Leki takie mogą obejmować leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy (rodzaj leków przeciwzapalnych).
Jeśli reakcja na infuzję będzie ciężka, lekarz może przerwać podawanie infuzji leku KANUMA i rozpocząć odpowiednie leczenie.
- Ten lek może zawierać białka jaja. Jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości uczulenie na jaja, należy koniecznie o tym lekarzowi lub pielęgniarce (patrz punkt „**Kiedy nie wolno podawać leku KANUMA**”).

Lek KANUMA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy podawać leku KANUMA kobiecie w ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Nie wiadomo, czy sebelipaza alfa przenika do mleka matki, w związku z czym zaleca się przerwanie karmienia piersią lub przerwanie stosowania leku KANUMA w okresie karmienia piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek KANUMA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek KANUMA zawiera sól

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 33 mg sodu. Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent stosuje dietę ubogosodową.

3. Jak podawany jest lek KANUMA

Dawka leku podana pacjentowi zależy od masy ciała pacjenta. Zalecana dawka to 1 mg na kg masy ciała raz na dwa tygodnie w postaci infuzji dożylniej. W przypadku pacjentów, u których objawy choroby wystąpiły w niemowlęctwie, zalecana dawka początkowa to 1 mg/kg masy ciała raz na tydzień. Każda infuzja będzie trwać około 1 do 2 godzin. Pacjent może być obserwowany przez lekarza lub pielęgniarkę przez dodatkową godzinę po zakończeniu infuzji. W zależności od reakcji pacjenta na leczenie lekarz może zmodyfikować dawkę leku. Leczenie lekiem KANUMA należy rozpocząć w jak najmłodszym wieku; lek ten przewidziany jest do długotrwałego stosowania.

Lekarz lub pielęgniarka będzie podawać pacjentowi lek KANUMA w postaci infuzji (kroplówki) do żyły. Przed podaniem pacjentowi lek ten zostanie rozcieńczony.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane obserwowane były u pacjentów podczas podawania tego leku lub w krótkim czasie po tym (reakcje na infuzje). Najpoważniejsze działania niepożądane mogą obejmować reakcję alergiczną (obserwowana bardzo często [może wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10] u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy; lub często [może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów] u dzieci i

dorosłych) z objawami, takimi jak trudności z oddychaniem, obrzęk gardła, szybki oddech, szybkie bicie serca, dyskomfort w klatce piersiowej, łagodny obrzęk powiek, zaczerwienienie oczu, wysięk z nosa, uderzenia gorąca i pokrzywka. **Jeśli u pacjenta, niezależnie od wieku, wystąpią takie objawy, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską.** Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na infuzję, może otrzymać dodatkowe leki w celu leczenia lub zapobiegania takim reakcjom w przyszłości. Jeśli reakcja na infuzję będzie ciężka, lekarz może przerwać infuzję leku KANUMA do żyły i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Bardzo częste działania niepożądane zaobserwowane u niemowląt (w wieku 1 do 6 miesięcy) są następujące:

obrzęk powiek	pobudzenie psychoruchowe	wysokie ciśnienie krwi
osłabienie napięcia mięśni	trudności w oddychaniu	świszczący oddech
bladość	niedrożność lub obrzęk błony śluzowej nosa	kichanie
kaszel	zgaga (choroba refluksowa)	odruch wymiotny
biegunka	pokrzywka	wysypka
wymioty	świąd	uniesiona wysypka
czerwona obrzmiała skóra	gorączka	obrzęk
dreszcze	szybki oddech	niewystarczająca zawartość tlenu we krwi
szybkie bicie serca	drażliwość	

Częste działania niepożądane zaobserwowane u dzieci i młodzieży (w wieku 4 do 18 lat) oraz u dorosłych są następujące:

ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)	zakażenie dróg moczowych	obrzęk powiek
przemijające zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów (tłuszczów) we krwi	szybkie bicie serca	lęk
bezsennność	zawroty głowy	niskie ciśnienie krwi
zaczerwienienie twarzy	dusznosc	obrzęk gardła
biegunka	ból żołądka	wzdęcie
nudności	pokrzywka	wysypka
świąd	czerwona obrzmiała skóra	nasilone krwawienie miesiączkowe
dreszcze	dyskomfort w klatce piersiowej	obrzęk
zmęczenie	stwardnienie wokół miejsca infuzji	gorączka

Częstości występowania, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KANUMA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Nie zamrażać. Nie wstrząsać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku rozcieńczonego roztworu zaleca się użyć go natychmiast. Jeśli rozcieńczony roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, można go przechowywać do 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C lub do 12 godzin w temperaturze poniżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KANUMA

- Substancją czynną leku jest sebelipaza alfa. Każdy ml koncentratu zawiera 2 mg sebelipazy alfa. Każda fiolka zawiera 20 mg sebelipazy alfa w 10 ml roztworu (2 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny (patrz podpunkt „Lek KANUMA zawiera sól” w punkcie 2), kwas cytrynowy jednowodny, albumina surowicy ludzkiej i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek KANUMA i co zawiera opakowanie

Lek KANUMA dostarczany jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to roztwór przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do nieznacznie zabarwionego.

Wielkości opakowania: 1 fiolka zawierająca 10 ml koncentratu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francja

Wytwórca:

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Wielka Brytania

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Każda fiolka produktu KANUMA przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Produkt KANUMA należy rozcieńczać 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do infuzji z zachowaniem zasad aseptyki.

Rozcieńczony roztwór należy podawać pacjentom z użyciem zestawu do infuzji o słabej zdolności do wiązania białek z przepływowym filtrem 0,2 µm o słabym wiązaniu z białkami, w miarę możliwości o powierzchni większej od 4,5 cm², aby uniknąć zablokowania filtra.

Przygotowanie infuzji sebelipazy alfa

Produkt KANUMA powinien być przygotowany i podany zgodnie z następującymi punktami. Należy stosować zasady aseptyki.

- Liczba fiolek do rozcieńczenia i podania w infuzji powinna być określona w zależności od masy ciała pacjenta i przepisanej dawki.
- Zaleca się odczekanie aż fiolki KANUMA osiągną temperaturę od 15 do 25°C przed rekonstytucją, aby zminimalizować ryzyko wytrącania się w roztworze cząsteczek sebelipazy alfa. Nie pozostawiać fiolek poza lodówką na dłużej niż 24 godziny przed rozcieńczeniem do infuzji. Nie zamrażać i nie podgrzewać fiolek w kuchence mikrofalowej ani w inny sposób; chronić przed światłem.
- Nie wstrząsać fiolkami. Przed rozcieńczeniem należy skontrolować wzrokowo roztwór w fiolkach; roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do nieznacznie zabarwionego (żółtego). Ze względu na białkowy charakter tego produktu w roztworze zawartym we fiolece może być widoczna nieznaczna flokulacja (np. cienkie, przezroczyste włókienka); roztwór taki nadaje się do stosowania.
- Nie stosować, jeśli roztwór jest mętny lub jeśli zawiera widoczne obce ciała.
- Powoli pobrać do 10 ml roztworu z każdej fiolki i rozcieńczyć 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do infuzji. Zalecane całkowite objętości infuzji dla poszczególnych zakresów masy ciała podane są w Tabeli 1. Roztwór należy delikatnie zamieszać i nie wstrząsać.

Tabela 1: Zalecane objętości infuzji (dla dawki 1 mg/kg mc.)*

Zakres masy ciała (kg)	Całkowita objętość infuzji (ml)
1-10	10
11-24	25
25-49	50
50-99	100
100-120	250

* Objętość infuzji powinna zależeć od przepisanej dawki i powinna być przygotowana tak, by ostateczne stężenie sebelipazy alfa wynosiło 0,1-1,5 mg/ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.