

INFORMACJA O LEKU

▼ **KANUMA (sebelipaza alfa)** – 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Skład jakościowy i ilościowy: Każdy ml koncentratu zawiera 2 mg sebelipazy alfa*. Każda fiolka 10 ml zawiera 20 mg sebelipazy alfa. *Produkowana w białku jaja transgenicznym 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 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

Postać farmaceutyczna: Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko zabarwionego.

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

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie produktem leczniczym KANUMA powinno być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w postępowaniu u pacjentów z niedoborem LAL, innymi zaburzeniami metabolicznymi lub przewlekłymi chorobami wątroby. Produkt leczniczy 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 ChPL. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy rozważyć premedykację zgodnie ze standardem opieki (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Pacjenci z szybką progresją niedoboru LAL występującą w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia* Zalecana dawka początkowa dla niemowląt (w wieku < 6 miesięcy) z szybką progresją niedoboru LAL wynosi 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. w postaci infuzji dożylniej podawanej raz na tydzień, zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Zwiększenie dawki początkowej do 3 mg/kg mc. należy rozważyć w zależności od ciężkości choroby i szybkości progresji. Należy rozważyć zwiększenie dawki w zależności od suboptymalnej odpowiedzi klinicznej i kryteriów biochemicznych, w tym np. niedostatecznego wzrostu (zwłaszcza obwodu w połowie długości ramienia – ang. *mid-upper arm circumference*, MUAC), pogorszenia wyników oznaczeń markerów biochemicznych (np. aktywności aminotransferaz wątrobowych, stężenia ferrytyny, stężenia białka C-reaktywnego i parametrów krzepnięcia), utrzymywania się lub nasilenia powiększenia narządu, zwiększenia częstości występowania współistniejących zakażeń oraz utrzymującego się nasilenia innych objawów (np. ze strony układu pokarmowego): • należy rozważyć zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. w przypadku suboptymalnej odpowiedzi klinicznej; • należy rozważyć dodatkowe zwiększenie dawki do 5 mg/kg mc. w przypadku utrzymywania się suboptymalnej odpowiedzi klinicznej.

Można indywidualnie dokonywać dalszych zmian dawki, takich jak jej zmniejszenie lub wydłużenie odstępów między dawkami, w zależności od uzyskiwania i utrzymywania celów terapeutycznych. W badaniach klinicznych oceniano dawki w zakresie od 0,35 do 5 mg/kg mc. podawane raz na tydzień, przy czym jeden pacjent otrzymywał większą dawkę 7,5 mg/kg mc. raz na tydzień. Nie badano dawek większych niż 7,5 mg/kg mc. *Dzieci i młodzież oraz pacjenci dorośli z niedoborem LAL* Zalecana dawka 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 dwa tygodnie. Zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie należy rozważyć w przypadku suboptymalnej odpowiedzi według kryteriów kliniczno-biochemicznych obejmujących, m.in. niedostateczny wzrost, utrzymujące się wyniki lub pogarszające się wskaźniki biochemiczne [np. parametry uszkodzenia wątroby (AlAT i AspAT), parametry metabolizmu lipidów (TC, LDL-c, HDL-c, TG), utrzymująca się lub nasilająca się organomegalia oraz utrzymujące się nasilenie innych objawów (np. ze strony układu pokarmowego)]. Szczególne populacje *Zaburzenia czynności nerek* W oparciu o aktualną znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki sebelipazy alfa nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby* W oparciu o aktualną znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki sebelipazy alfa nie zaleca się modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności

sebelipazy alfa u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i nie można zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów (patrz punkt 5.1 w ChPL). *Pacjenci z nadwagą* Nie określono dokładnie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sebelipazy alfa u pacjentów z nadwagą, w związku z czym nie można obecnie zalecić innych schematów dawkowania dla takich pacjentów. *Dzieci i młodzież* Decyzję o podawaniu sebelipazy alfa niemowlętom z potwierdzoną niewydolnością wielonarządową należy pozostawić do uznania lekarza prowadzącego. Sposób podawania Produkt leczniczy KANUMA przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego (*iv.*). Całą objętość należy podać w infuzji w ciągu około 2 godzin. U pacjentów otrzymujących dawkę 1 mg/kg mc. można rozważyć podanie infuzji w ciągu 1 godziny, po ustaleniu tolerancji u danego pacjenta. (Zalecane objętości infuzji, patrz punkt 6.6 w ChPL). W razie zwiększenia dawki czas infuzji można wydłużyć. Produkt leczniczy KANUMA należy podawać przez filtr 0,2 µm (patrz punkt 6.6 w ChPL). Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 w ChPL.

Przeciwwskazania: Zagrożająca 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 w ChPL (patrz punkt 4.4 w ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna Zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej, u pacjentów leczonych sebelipazą alfa, patrz punkt 4.8 w ChPL. 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 zwiększeniu dawki, należy przez 1 godzinę obserwować pacjentów, czy występują u nich jakiekolwiek 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) kortykosteroidów. 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 w ChPL). Immunogenność Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. W programie badań klinicznych sebelipazy alfa pacjentów poddawano rutynowym badaniom w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), ukierunkowanych przeciw sebelipazie alfa w celu oceny możliwej immunogenności sebelipazy alfa. Pacjentów, którzy uzyskali dodatni wynik badań w kierunku ADA, badano także pod kątem hamującego działania przeciwciał. Hamujące działanie wykryto w badaniach klinicznych w pewnych punktach czasowych po rozpoczęciu badania (patrz punkt 4.8 w ChPL). Zasadniczo nie można wyciągnąć wniosków na temat związku między wystąpieniem ADA/przeciwciał neutralizujących i powiązаныmi reakcjami nadwrażliwości lub suboptymalną odpowiedzią kliniczną. W badaniach klinicznych u 3 pacjentów będących homozygotami pod kątem delecji w obu allelach genów lizosomalnej kwaśnej lipazy A (LIPA) i 25-hydroksylazy cholesterolowej wystąpiło hamujące działanie przeciwciał związane z suboptymalną odpowiedzią kliniczną. Pacjenci ci zostali poddani leczeniu immunomodulującemu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) bądź przeszczepieniem szpiku kostnego (ang. *bone marrow transplant*, BMT), co poskutkowało poprawą odpowiedzi klinicznej na sebelipazę alfa. Substancje pomocnicze Produkt leczniczy zawiera 33 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Podawany jest po rozcieńczeniu w 0,9% (9 mg/ml) roztworze

chlorku sodu do infuzji (patrz punkt 6.6 w ChPL). Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Dane przedstawione poniżej dotyczą ekspozycji 125 pacjentów na sebelipazę alfa w dawkach od 0,35 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie do 7,5 mg/kg mc. raz na tydzień w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1 w ChPL), przy czasie trwania leczenia w zakresie od 1 dnia do 60,5 miesiąca (5 lat). Spośród 106 dzieci i dorosłych włączonych do badań klinicznych 102 (96,2%) otrzymywało sebelipazę alfa w schemacie dawkowania 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 33 miesiące (zakres: 6–59 miesięcy). Mediana czasu trwania ekspozycji u 19 niemowląt włączonych do badań klinicznych wynosiła 35,5 miesiąca (od 1 dnia do 60 miesięcy). Najcięższe działania niepożądane, występujące u 4% pacjentów w badaniach klinicznych, stanowiły podmiotowe i przedmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej. Podmiotowe i przedmiotowe objawy obejmowały dyskomfort w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek, duszność, przekrwienie, obrzęk powiek, wysięk z nosa, ciężkie zaburzenia oddychania, częstoskurcz, przyspieszony oddech, drażliwość, uderzenia gorąca, świąd, pokrzywkę, świst krtaniowy, niedotlenienie, błądność i biegunkę. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Dane podane w tabeli 1 opisują działania niepożądane obserwowane u niemowląt otrzymujących sebelipazę alfa w badaniach klinicznych. Dane podane w tabeli 2 opisują działania niepożądane obserwowane u dzieci i dorosłych otrzymujących sebelipazę alfa w badaniach klinicznych. Działania niepożądane wymienione są według klasyfikacji układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone u niemowląt otrzymujących sebelipazę alfa (N = 19 pacjentów)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^a Reakcja anafilaktyczna ^b	Bardzo często
Zaburzenia oka	Obrzęk powiek	Bardzo często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaburzenia oddychania	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Wysypka plamisto-grudkowa	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Hipertermia	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Obecność przeciwciała przeciwko lekowi Wzrost temperatury ciała Zmniejszenie wysycenia tlenem Zwiększenie ciśnienia krwi Zwiększenie częstości akcji serca Zwiększenie częstości oddechów	Bardzo często

^a Może obejmować: drażliwość, pobudzenie, wymioty, pokrzywkę, wyprysk, świąd, błądność i nadwrażliwość na lek.

^b Wystąpiła u 3 niemowląt leczonych w badaniach klinicznych. Na podstawie preferowanego terminu „reakcja anafilaktyczna” i zastosowania kryteriów Sampsona do rozpoznawania objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających reakcji anafilaktycznej.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłoszone u dzieci i dorosłych otrzymujących sebelipazę alfa (N = 106 pacjentów)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^b	Bardzo często
	Reakcja anafilaktyczna ^a	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Często
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Biegunka	Bardzo często
	Rozdęcie jamy brzusznej	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Wysypka grudkowa	Często
	Zmęczenie Gorączka	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dyskomfort w klatce piersiowej Reakcja w miejscu infuzji ^c	Często
Badania diagnostyczne	Wzrost temperatury ciała	Często

^a Wystąpiła u 2 pacjentów leczonych w badaniach klinicznych. Na podstawie preferowanego terminu „reakcja anafilaktyczna” i zastosowania kryteriów Sampsona do rozpoznawania objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających reakcji anafilaktycznej.

^b Może obejmować: dreszcze, wyprysk, obrzęk krtani, nudności, świąd, pokrzywkę.

^c Obejmuje: wynaczynienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji i pokrzywkę w miejscu infuzji.

Opis wybranych działań niepożądanych **Nadwrażliwość** U 5 ze 125 (4%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa, w tym u 3 z 19 (16%) niemowląt i 2 z 106 (2%) dzieci i dorosłych, w badaniach klinicznych wystąpiły ciężkie podmiotowe i przedmiotowe objawy odpowiadające reakcji anafilaktycznej na sebelipazę alfa. Reakcja anafilaktyczna wystąpiła podczas infuzji nawet 1 rok po rozpoczęciu leczenia. W badaniach klinicznych u 59 ze 125 (47%) pacjentów leczonych sebelipazą alfa, w tym 13 z 19 (68%) niemowląt i u 46 ze 106 (43%) dzieci i dorosłych wystąpiła co najmniej jedna reakcja nadwrażliwości (określona na podstawie zatwierdzonego, wcześniej ustalonego terminu zbiorczego w celu rozpoznawania potencjalnych reakcji nadwrażliwości). Objawy podmiotowe i przedmiotowe odpowiadające reakcji anafilaktycznej lub o możliwym związku z taką reakcją, które wystąpiły u dwóch lub więcej pacjentów, obejmowały m.in.: ból brzucha, pobudzenie, skurcz oskrzeli, dreszcze, biegunkę, obrzęk powiek, wyprysk, obrzęk twarzy, nadciśnienie tętnicze, drażliwość, obrzęk krtani, obrzęk warg, nudności, obrzęk, bladość, 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 podwyższenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. Takie podwyższenie zasadniczo występowało w ciągu pierwszych 2 do 4 tygodni i zmniejszało się w ciągu dalszych 8 tygodni leczenia. Patrz punkt 5.1 w ChPL. **Immunogenność** Istnieje możliwość wystąpienia immunogenności (patrz punkt 4.4 w ChPL). U pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi (ADA) skierowane przeciwko sebelipazie alfa. W porównaniu z dziećmi i dorosłymi w populacji niemowląt zaobserwowano zwiększoną częstość występowania dodatniego wyniku badania w kierunku ADA (10/19 pacjentów). Spośród 125 pacjentów z niedoborem LAL włączonych do badań klinicznych u 19 (15,0%) pacjentów stwierdzono

dodatni wynik badania w kierunku przeciwciał przeciwko lekowi (ADA) w pewnym punkcie czasowym po rozpoczęciu leczenia sebelipazą alfa (u 9 dzieci i dorosłych oraz u 10 niemowląt). U dzieci i dorosłych z niedoborem LAL dodatni wynik badania w kierunku ADA miał charakter przemijający i zwykle stwierdzano niskie miano ADA. Utrzymujący się dodatni wynik badania w kierunku ADA obserwowano u wszystkich 10 niemowląt, a utrzymywanie się wysokiego miana ADA stwierdzono u 3 z 10 niemowląt. Wśród tych 19 pacjentów u 11 (58%) także wykazano hamujące działanie przeciwciał (obecność przeciwciał neutralizujących) w pewnym punkcie czasowym po rozpoczęciu badania.

▼ 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 w ChPL.

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: Polska, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny: Alexion Europe SAS, 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret, Francja

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: EU/1/15/1033/001

Kategoria dostępności: Rpz – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl