

Kanuma



Alexion Pharma

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml
(Klar till svagt opalescent, färglös till svagt färgad lösning)

Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer

Aktiv substans:

Sebelipas alfa

ATC-kod:

A16AB14

Läkemedel från Alexion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 22 juni 2023.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

KANUMA är indicerat för långsiktig enzymsättningsbehandling (ERT) för patienter i alla åldrar med brist på LAL (lysosomalt surt lipas).

Kontraindikationer

Livshotande överkänslighet (anafylaktisk reaktion) mot den aktiva substansen när försök till återinsättning (rechallenge) inte har någon framgång, eller mot ägg eller något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

KANUMA-behandling bör övervakas av en läkare med erfarenhet av att hantera patienter med LAL-brist, andra metabola sjukdomar, eller kroniska leversjukdomar. KANUMA bör administreras av utbildad sjukvårdspersonal som kan hantera medicinska akutfall.

Dosering

Det är viktigt att inleda behandling så tidigt som möjligt efter diagnos på LAL-brist.

Anvisningar om preventiva åtgärder och övervakning av överkänslighetsreaktioner finns i avsnitt Varningar och försiktighet.

När en överkänslighetsreaktion har uppkommit bör adekvat förbehandling övervägas i enlighet med vårdstandarden (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter med snabbt progredierande LAL-brist med debut under de första 6 levnadsmånaderna

Rekommenderad startdos för spädbarn (< 6 månader gamla) med snabbt progredierande LAL-brist är antingen 1 mg/kg eller 3 mg/kg administrerat som en intravenös infusion en gång per vecka, beroende på patientens kliniska status. En högre startdos på 3 mg/kg ska övervägas baserat på sjukdomens svårighetsgrad och snabb progressionstakt.

Dosökning ska övervägas baserat på suboptimalt behandlingssvar enligt kliniska och biokemiska kriterier, såsom dålig tillväxt (särskilt omfånget mitt på överarmen, MUAC), försämrade biokemiska markörer (t.ex. levertransaminaser, ferritin,

C-reaktivt protein och koagulationsparametrar), bestående eller förvärrad organomegali, ökad frekvens av samtidiga infektioner, samt bestående försämring av andra symtom (t.ex. gastrointestinala symtom):

- dosökning till 3 mg/kg ska övervägas vid suboptimalt kliniskt svar
- ytterligare dosökning upp till 5 mg/kg ska övervägas vid kvarstående suboptimalt kliniskt svar.

Ytterligare dosjusteringar, t.ex. dosminskning eller förlängt dosintervall, kan göras på individuell basis baserat på i vilken omfattning behandlingsmålen uppnås och bibehålls. I kliniska studier har doser från 0,35 till 5 mg/kg en gång i veckan utvärderats, där en patient fick en högre dos om 7,5 mg/kg en gång i veckan. Högre doser än 7,5 mg/kg har inte studerats.

Pediatriska och vuxna patienter med LAL-brist

Rekommenderad dos för barn och vuxna som inte har snabbt progredierande LAL-brist före 6 månaders ålder är 1 mg/kg administrerat som en intravenös infusion en gång varannan vecka. Dosökning till 3 mg/kg en gång varannan vecka ska övervägas baserat på suboptimalt behandlingssvar enligt kliniska biokemiska kriterier såsom dålig tillväxt, bestående eller försämrade biokemiska markörer (t.ex. parametrar för leverskada [ALAT, ASAT], parametrar för lipidmetabolism [totalt kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider]), bestående eller förvärrad organomegali samt bestående försämring av andra symtom (t.ex. gastrointestinala symtom).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen doseringsjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion baserat på aktuell kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för sebelipas alfa (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen doseringsjustering rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion baserat på aktuell kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för sebelipas alfa (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre population (≥ 65 år)

Säkerhet och effekt för sebelipas alfa för patienter över 65 år har inte utvärderats och inga alternativa dosregimer kan rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt Farmakodynamik).

Överviktiga patienter

Säkerhet och effekt för sebelipas alfa för överviktiga patienter har inte utvärderats noga och inga alternativa dosregimer kan därför i dagsläget rekommenderas för dessa patienter.

Pediatrisk population

Administrering av sebelipas alfa till spädbarn med bekräftad multiorgansvikt görs enligt den behandlande läkarens bedömning.

Administreringssätt

KANUMA är endast avsett för intravenös (i.v.) användning.

Den totala infusionsvolymen bör administreras under cirka 2 timmar. En 1-timmesinfusion kan övervägas för de patienter som erhåller dosen 1 mg/kg efter det att patientens tolerabilitet har fastställts. (För rekommenderade infusionsvolym, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering) Infusionsperioden kan förlängas i händelse av dosupptrappning.

KANUMA ska administreras via ett filter på 0,2 µm (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats för patienter som behandlats med sebelipas alfa; se avsnitt Biverkningar. Därför måste adekvat medicinskt stöd finnas tillhands när sebelipas alfa administreras. Om allvarliga reaktioner uppkommer ska infusionen med sebelipas alfa stoppas omedelbart och adekvat medicinsk behandling ska sättas in. Riskerna och nyttan med återadministrering av sebelipas alfa efter en allvarlig reaktion bör beaktas.

Efter den första infusionen av sebelipas alfa, inklusive den första infusionen efter en dosökning, ska patienter observeras i 1 timme så att man kan upptäcka eventuella tecken eller symtom på anafylaxi eller en allvarlig överkänslighetsreaktion.

Hantering av överkänslighetsreaktioner kan inkludera att tillfälligt avbryta infusionen, sänka infusionshastigheten, och/eller behandla med antihistaminer, antipyretika, och/eller kortikosteroider. För patienter som har fått allergiska reaktioner under infusion, bör försiktighet utövas vid återadministrering. Om infusionen avbryts kan den återupptas med en långsammare hastighet som ökas i enlighet med patientens tolerans. Förbehandling med antipyretika och/eller antihistaminer kan förhindra påföljande reaktioner i de fall där symtomatisk behandling krävdes.

I fall av allvarliga infusionsreaktioner och i fall med utebliven eller bristande effekt, bör patienter testas för förekomst av antikroppar.

Detta läkemedel kan innehålla spår av äggproteiner. Patienter med äggallergi exkluderades från kliniska studier (se avsnitt Kontraindikationer).

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet. I det kliniska programmet för sebelipas alfa testades patienterna rutinmässigt för

anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot sebelipas alfa för att fastställa potentialen för immunogenicitet hos sebelipas alfa. Patienter som testades positiva för ADA testades även för hämmande antikroppsaktivitet. Förekomsten av hämmande aktivitet har detekterats vid vissa tidpunkter efter baslinjen i kliniska studier (se avsnitt Biverkningar). Ingen generell slutsats kan dras om sambandet mellan utveckling av ADA/NAb och associerade överkänslighetsreaktioner eller suboptimalt kliniskt svar.

I kliniska studier utvecklade tre patienter som var homozygota för en deletion som berörde båda allelerna i generna lipas A, lysosomalt surt lipas (LIPA) och kolesterol 25-hydroxylas, en hämmande antikroppsaktivitet associerad med suboptimalt kliniskt svar. Dessa patienter behandlades antingen med enbart immunmodulerande behandling eller i kombination med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) eller benmärgstransplantation (BMT), vilket resulterade i förbättrat kliniskt svar på sebelipas alfa.

Hiälpämnen

Detta läkemedel innehåller 33 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,7 % av det av WHO rekommenderade högsta dagliga intaget på 2 g natrium för en vuxen. Läkemedlet administreras i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Detta bör beaktas av patienter som står på en natriumfattig kost.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Eftersom sebelipas alfa är ett rekombinant humant protein, är det en osannolik kandidat för cytokrom P450-medierade eller andra läkemedelsinteraktioner.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av sebelipas alfa för gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av sebelipas alfa under graviditet.

Amning

Det finns inga data från studier av ammande kvinnor. Det är okänt om sebelipas alfa utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med sebelipas alfa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av sebelipas alfa på fertilitet. Djurstudier visar ingen evidens för nedsatt fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

KANUMA kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar i form av yrsel har rapporterats vid användning av sebelipas alfa, vilket skulle kunna påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Data som beskrivs nedan avser exponering för sebelipas alfa hos 125 patienter vid doser från 0,35 mg/kg en gång varannan vecka till 7,5 mg en gång i veckan i kliniska studier (se avsnitt Farmakodynamik), med en behandlingsduration från 1 dag till 60,5 månader (5 år).

Av de 106 barn och vuxna som rekryterades till kliniska studier hade 102 (96,2 %) fått sebelipas alfa i en doseringsregim med 1 mg/kg en gång varannan vecka, med en medianexponeringstid på 33 månader (6, 59 månader). Medianexponeringstiden hos med en medianexponeringstid på 33 månader (6, 59 månader). Medianexponeringstiden hos de 19 spädbarn som deltog i kliniska studier var 35,5 månader (1 dag till 60 månader).

De allvarligaste biverkningarna som uppkom hos 4 % av patienterna i kliniska studier var tecken och symtom som överensstämde med anafylaxi. Tecken och symtom inkluderade obehag i bröstet, konjunktival hyperemi, dyspné, hyperemi, ögonlocksödem, rinorré, svår respiratorisk distress, takykardi, takypné, irritabilitet, rodnad, klåda, urtikaria, stridor, hypoxi, blekhet och diarré.

Biverkningslista i tabellform

Data i tabell 1 beskriver biverkningar som har rapporterats hos spädbarn som fått sebelipas alfa i kliniska studier. Data i tabell 2 beskriver biverkningar som har rapporterats hos barn och vuxna som fått sebelipas alfa i kliniska studier .

Biverkningar anges enligt organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats hos spädbarn som fått sebelipas alfa (N=19 patienter)

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Av MedDRA rekommenderad term	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet ^a Anafylaktisk reaktion ^b	Mycket vanliga
Ögon	Ögonlocksödem	Mycket vanliga
Hjärtat	Takykardi	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Respiratorisk distress	Mycket vanliga

Magtarmkanalen	Kräkningar Diarré	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Makulopapulära utslag	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia Hypertermi	Mycket vanliga
Undersökningar	Närvaro av läkemedelsspecifika antikroppar Förhöjd kroppstemperatur Minskad syremättnad Förhöjt blodtryck Förhöjd hjärtfrekvens Förhöjd andningsfrekvens	Mycket vanliga

^a Kan omfatta irritabilitet, agitation, kräkningar, urtikaria, eksem, klåda, blekhet och läkemedels-överkänslighet.

^b Inträffade hos 3 spädbarn behandlade i kliniska studier. Baseras på den rekommenderade termen "anafylaktisk reaktion" och tillämpning av Sampson-kriterier för identifiering av tecken/symtom som överensstämmer med anafylaxi.

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats hos barn och vuxna som fått sebelipas alfa (N=106 patienter)

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Av MedDRA rekommenderad term	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet ^b	Mycket vanliga
	Anafylaktisk reaktion ^a	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Mycket vanliga
Hjärtat	Takykardi	Vanliga
Blodkärl	Hyperemi Hypotoni	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta Diarré	Mycket vanliga
	Uppsvälld buk	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag Papulära utslag	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Pyrexia	Mycket vanliga
	Obehag i bröstet Reaktion vid infusionsstället ^c	Vanliga
Undersökningar	Förhöjd kroppstemperatur	Vanliga

^a Inträffade hos 2 patienter behandlade i kliniska studier. Baseras på den rekommenderade termen "anafylaktisk reaktion" och tillämpning av Sampson-kriterier för identifiering av tecken/symtom som överensstämmer med anafylaxi.

^b Kan omfatta frossa, eksem, larynxödem, illamående, klåda och urtikaria.

^c Omfattar extravasering vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället och urtikaria vid infusionsstället.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

Fem av 125 (4 %) patienter som behandlades med sebelipas alfa i kliniska studier, inklusive 3 av 19 (16 %) spädbarn och 2 av 106 (2 %) barn och vuxna, fick allvarliga tecken och symtom som överensstämde med anafylaxi mot sebelipas alfa. Anafylaxi uppkom under infusionen så sent som 1 år efter den första behandlingen.

I kliniska studier fick 59 av 125 (47 %) sebelipas alfa-behandlade patienter, inklusive 13 av 19 (68 %) spädbarn och 46 av 106 (43 %) barn och vuxna, minst en överkänslighetsreaktion (identifierad med en validerad, förbestämd grupp av termer för identifiering av potentiella överkänslighetsreaktioner). Tecken och symtom som antingen överensstämde med eller kunde ha samband med en överkänslighetsreaktion och som uppkom hos två eller fler patienter var bland annat buksmärta, agitation, bronkospasm, frossa, diarré, ögonlocksödem, eksem, ansiktsödemeksem, hypertoni, irritabilitet, larynxödem, svullna läppar, illamående, ödem, blekhet, klåda, pyrex/förhöjd kroppstemperatur, hudutslag, takykardi, urtikaria och kräkning. De flesta reaktionerna uppkom under eller inom 4 timmar efter avslutad infusion.

Övergående hyperlipidemi

I överensstämmelse med dess kända verkningsmekanism, har asymtomatiska höjningar av cirkulerande kolesterol och triglycerider observerats efter insättning av behandling. Dessa höjningar har i allmänhet uppkommit inom de första 2 till 4 veckorna och förbättrades inom ytterligare 8 veckors behandling. Se avsnitt Farmakodynamik.

Immunogenicitet

Det finns en risk för immunogenicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienter har utvecklat anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot sebelipas alfa. Jämfört med hos barn och vuxna sågs en högre frekvens av ADA-positiva resultat hos spädbarn (10/19 patienter).

Av 125 patienter med LAL-brist som deltog i de kliniska studierna var 19/125 (15,0 %) positiva för anti-läkemedelsantikroppar (ADA) vid testning vid någon tidpunkt efter påbörjad behandling med sebelipas alfa (9 barn och vuxna och 10 spädbarn). Hos barn och vuxna patienter med LAL-brist rapporterades ADA-positivitet som övergående och med generellt lägre titrar av ADA. Kvarstående ADA-positivitet observerades hos samtliga 10 spädbarn och kvarstående höga ADA-titrar sågs hos 3 av de 10 spädbarnen. Bland dessa 19 patienter hade 11 (58 %) även hämmande antikroppsaktivitet (NAb) vid någon tidpunkt efter baslinjen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

I kliniska studier undersöktes doser av sebelipas alfa upp till 7,5 mg/kg en gång per vecka och inga specifika tecken eller symtom identifierades efter de högre doserna. För hantering av biverkningar, se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar.

Farmakodynamik

Brist på LAL (lysosomalt surt lipas)

LAL-brist är en sällsynt sjukdom som associeras med signifikant morbiditet och mortalitet, vilken påverkar individer från spädbarnsålder till och med mogen ålder. LAL-brist hos spädbarn är ett medicinskt akutfall med snabb sjukdomsprogress under en period på några veckor som vanligtvis är dödlig inom de första 6 månaderna i livet. LAL-brist är en autosomal recessiv lysosomal inlagringssjukdom som kännetecknas av en genetisk defekt som leder till en markant sänkning eller förlust av aktiviteten hos enzymet lysosomalt surt lipas (LAL).

Brist på LAL-enzymaktivitet leder till lysosomal ansamling av kolesterylestrar och triglycerider i olika cellpopulationer, organ och organsystem, bland annat i hepatocyter och makrofager. I levern leder denna ansamling till hepatomegali, förhöjt innehåll av fett i levern, transaminashöjning som visar på kronisk leverskada, och progress till fibros, cirros, och komplikationer för leversjukdom i slutstadiet. I mjälten leder LAL-brist till splenomegali, anemi och trombocytopeni. Lipidansamling i tarmväggen leder till malabsorption och utebliven tillväxt. Dyslipidemi är vanligt med förhöjt LDL-kolesterol (low-density lipoprotein cholesterol) och triglycerider och lågt HDL-kolesterol (high-density lipoprotein cholesterol), associerat med förhöjt innehåll av fett i levern och transaminashöjningar. Förutom leversjukdom har patienter med LAL-brist en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och accelererad ateroskleros.

Verkningsmekanism

Sebelipas alfa är ett rekombinant humant lysosomalt surt lipas (rhLAL).

Sebelipas alfa binds till receptorer på cellytan via glykaner som uttrycks på proteinet och därefter internaliseras i lysosomer. Sebelipas alfa katalyserar den lysosomala hydrolysen av kolesterylestrar och triglycerider till fritt kolesterol, glycerol och fria fettsyror. Ersättning av LAL-enzymaktiviteten leder till minskat fettinnehåll i levern och lägre transaminaser, och möjliggör metabolism av kolesterylestrar och triglycerider i lysosomen, vilket leder till lägre LDL-kolesterol och icke-HDL-kolesterol, triglycerider, och ökning av HDL-kolesterol. Tillväxtpökning sker som en följd av substratreduktion i tarmen.

Kliniska studier

Spädbarn med LAL-brist

Studie LAL-CL03

LAL-CL03 var en multicenter, öppen singelarmsstudie av sebelipas alfa på 9 patienter yngre än 24 månader, med fastställd diagnos på LAL-brist och utebliven tillväxt som debuterat före 6 månaders ålder. Patienterna hade även en snabbt progredierande leversjukdom och allvarlig hepatosplenomegali. Patienternas medianålder vid behandlingsstarten var 3 månader (intervall: 1 till 6 månader). Medianexponeringstiden för sebelipas alfa var 55,6 månader per patient (intervall: 1 dag till 6 månader). Patienterna fick sebelipas alfa 0,35 mg/kg en gång per vecka under de första 2 veckorna och sedan 1 mg/kg en gång per vecka. Baserat på kliniskt svar gjordes dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka så tidigt som 1 månad och upp till 20 månader efter att behandlingen inletts vid 1 mg/kg en gång per vecka till 6 patienter. Två av dessa 6

patienter fick därefter en högre dos på 5 mg/kg en gång per vecka, vilket var tillåtet enligt studieprotokollet.

Effekt bedömdes genom jämförelse av överlevnadserfarenheten för sebelipas alfa-behandlade patienter som överlevt längre än till 12 månaders ålder i studien LAL-CL03 och en historisk kohort av obehandlade spädbarn som haft LAL-brist med likartade kliniska kännetecken. I LAL-CL03, överlevde 6 av 9 sebelipas alfa-behandlade spädbarn längre än 12 månader (67 % 12-månaders överlevnad, 95% KI: 30 % till 93 %). Med fortsatt behandling fram till 48 månaders ålder avled ytterligare 1 patient vid 15 månaders ålder. I den historiska kohorten överlevde 0 av 21 patienter längre än till 8 månaders ålder (0 % 12-månaders överlevnad, 95 % KI: 0 % till 16 %).

Sebelipas alfa ledde till förbättrade nivåer av alaninaminotransferas (ALAT)/ aspartataminotransferas (ASAT) (vilket tyder på en minskning av leverskadan) och viktökning; förbättringarna noterades under de inledande veckornas behandling och kvarstod vid studiens slut. Från baslinjen till vecka 240 (månad 60), var medelreduktionerna för ALAT och ASAT -43,5 E/l respektive -45,25 E/l. Från baslinjen till vecka 240 förbättrades den genomsnittliga vikt-för-ålder-percentilen från 12,74 % till 43,17 % och de genomsnittliga serumalbuminnivåerna ökade från 26,9 g/l till 31,98 g/l. Dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka associerades med ytterligare förbättringar av viktökning, lymfadenopati och serumalbumin.

Studie LAL-CL08

Studie LAL-CL08 var en multicenter, öppen studie av sebelipas alfa på 10 spädbarn i åldern ≤ 8 månader med fastställd diagnos på snabbt progredierande LAL-brist som krävde omedelbara åtgärder, bland annat kraftigt utspänd buk och hepatomegali, dålig tillväxt, koagulationsstörningar, svår anemi och/eller syskon med snabbt progredierande LAL-brist.

Medianåldern för patienterna i studien när de fick den första infusionen sebelipas alfa var 3 månader (intervall: 0,5 till 4 månader). Åttio (80 %) patienter genomförde hela studien. Medianexponeringstiden var 34 månader (intervall: 1 till 37 månader). Två (20 %) patienter betraktades som avbruten behandling i förtid på grund av död. Samtliga 10 patienter fick en startdos på 1 mg/kg en gång i veckan. De 9 patienter som överlevde mer än 4 veckor fick alla en dosökning till 3 mg/kg en gång i veckan, och 7 av dessa patienter fick sedan ytterligare en dosökning till 5 mg/kg en gång i veckan, vilket var tillåtet enligt studieprotokollet. En patient fick ytterligare en dosökning till 7,5 mg/kg en gång i veckan. Dosen till två patienter minskades sedan efter lyckad transplantation; en patient fick en BMT och den andra en HSCT. Procentandelen av patienterna (95 % konfidensintervall [KI]) som överlevde till 12, 18, 24 och 36 månaders ålder var 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) och 75 % (34,9 %; 96,8 %). Två patienter var < 36 månader när studien avslutades och exkluderades från analysen av överlevnad vid 36 månader. Lägre värden för ASAT, gammaglutamyltransferas (GGT) och totalt bilirubin och högre serumalbumin observerades i den totala studiepopulationen med en medianförändring från baslinjen till den sista bedömningen på -34,5 E/l, -66,67 IE/l, -63,64 $\mu\text{mol/l}$ respektive 33,33 g/l.

Längd och vikt ökade gradvis. Medianförändringarna från baslinjen av standardpoäng för vikt/längd-förhållandet (WFH) var minskningar till och med vecka 4. Från och med vecka 24 sågs en konsekvent förbättring. Vid vecka 144 var medianförändringen (intervall) av standardpoäng för vikt/längd-förhållandet 3,07 (-1,0; 5,3) från baslinjen.

Barn och vuxna med LAL-brist

Studie LAL-CL02

Studie LAL-CL02 var en multicenter-, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 66 barn och vuxna med LAL-brist. Patienter randomiserades till att få sebelipas alfa med en dos på 1 mg/kg (n=36) eller placebo (n=30) en gång varannan vecka i 20 veckor under den dubbelblinda perioden. Genomsnittligt åldersintervall vid randomisering var 16,5 år, intervall 4-58 år (36 % var < 12 år och 71 % var < 18 år). För att få delta i studien måste patienterna ha ALAT-nivåer på $\geq 1,5$ x övre normalgränsen (ULN). De flesta patienterna (58 %) hade LDL-kolesterol > 190 mg/dl vid inträdet i studien, och 24 % av patienterna med LDL-kolesterol > 190 mg/dl stod på lipidsänkande läkemedel. Av de 32 patienter som gjort en leverbiopsi vid inträdet i studien, hade 100 % fibros och 31 % hade cirros. Åldersintervallet för patienter med biopsievidens för cirros var 4-21 år.

Följande effektmått bedömdes: normalisering av ALAT, sänkning av LDL-kolesterol, sänkning av icke-HDL-kolesterol, normalisering av ASAT, sänkning av triglycerider, ökning av HDL-kolesterol, sänkning av fettinnehållet i levern bedömt med MEGE-MRI (multi-echo gradient echo magnetic resonance imaging), och förbättring av leversteatos uppmätt med morfometri.

En statistiskt signifikant förbättring av flera effektmått observerades i gruppen som behandlats med sebelipas alfa jämfört med placebogruppen vid slutförandet av den 20-veckors dubbelblinda studieperioden, så som visas i tabell 3. Den absoluta reduktionen av genomsnittlig ALAT-nivå var -57,9 E/l (-53 %) i gruppen som behandlats med sebelipas alfa och -6,7 E/l (-6 %) i placebogruppen.

Tabell 3: Primära och sekundära effektmått i LAL-CL02

Effektmått	Sebelipas alfa (n=36)	Placebo (n=30)	P-värde ^d
Primärt effektmått			
Normalisering av ALAT ^a	31 %	7 %	0,0271
Sekundära effektmått			
LDL-kolesterol, genomsnittlig förändring i % från baslinjen	-28 %	-6 %	< 0,0001
Icke-HDL-kolesterol, genomsnittlig förändring i % från baslinjen	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalisering av ASAT ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglycerider, genomsnittlig förändring i % från baslinjen	-25 %	-11 %	0,0375
HDL-kolesterol, genomsnittlig förändring i % från baslinjen	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Leverfettinnehåll ^c , genomsnittlig förändring i % från baslinjen	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Andel patienter som uppnått normalisering definierad som 34 eller 43 E/l, beroende på ålder och kön.

^b Andel patienter som uppnått normalisering definierad som 34-59 E/l, beroende på ålder och kön.
Utvärderat på patienter med avvikande baslinjevärden (n=36 för sebelipas alfa; n=29 för placebo).

^c Utvärderat på patienter som genomgått MEGE-MRI-bedömningar (n=32 för sebelipas alfa; n=25 för placebo).

^d P-värden kommer från Fishers exakta test för normaliseringseffektmått och Wilcoxons rangsummetest för alla andra effektmått.

Parade leverbiopsier vid baslinjen och vid vecka 20 var tillgängliga i en delgrupp patienter (n=26). Av patienter med parade leverbiopsier hade 63 % (10/16) av sebelipas alfa-behandlade patienter förbättringar av leversteatos (minst ≥ 5 % reduktion) uppmätt med morfometri jämfört med 40 % (4/10) av placebopatienterna. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

Öppen period

Patienterna som deltog i studien LAL-CL02 kunde fortsätta med behandling i en öppen studieperiod. 66 patienter gick in i den första öppna perioden (upp till 130 veckor) vid en sebelipas alfa-dos på 1 mg/kg en gång varannan vecka. Hos patienter som hade fått sebelipas alfa under den dubbelblinda perioden, upprätthölls reduktioner av ALAT-nivåer under de första 20 veckornas behandling och ytterligare förbättringar sågs i lipidparametrar inklusive nivåerna av LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Tolv (12) av 66 patienter i den öppna perioden fick en doseskalering till 3 mg/kg en gång varannan vecka baserat på kliniskt svar.

Placebopatienter hade persistent förhöjda nivåer av serumtransaminas och avvikande nivåer av serumlipid er under den dubbelblinda perioden. I enlighet med vad som observerades hos sebelipas alfa-behandlade patienter under den dubbelblinda perioden, gav insättning av behandling med sebelipas alfa under den öppna perioden snabba förbättringar av ALAT-nivåer och lipidparametrar inklusive nivåerna av LDL-kolesterol och HDL-kolesterol.

Förbättring av ALAT-nivåer och lipidparametrar (LDL-kolesterol och HDL-kolesterol) bibehölls under den öppna förlängningsperioden i upp till 256 veckor (5 år), med en total genomsnittlig behandlingsduration på 42,5 månader.

Studie LAL-CL01/LAL-CL04

I en separat öppen studie (LAL-CL01/LAL-CL04) på vuxna patienter med LAL-brist, kvarstod förbättringar av nivåerna av serumtransaminas och lipider genom hela behandlingsperioden på 260 veckor. Åtta av nio patienter överfördes från studie

LAL-CL01 efter 4 veckors behandling (0,35 mg/kg en gång i veckan, 1 mg/kg en gång i veckan eller 3 mg/kg en gång i veckan) till studie LAL-CL04 (1 mg/kg en gång varannan vecka eller 3 mg/kg en gång varannan vecka), varav 5 patienter fick en dos på 1 mg/kg en gång varannan vecka och 3 patienter fick en dos på 3 mg/kg en gång varannan vecka. Förhöjda serumtransaminaser och förhöjt LDL-kolesterol och minskningar i HDL-kolesterol observerades under den period då patienterna inte behandlades med sebelipas alfa.

Studie LAL-CL06

LAL-CL06 var en multicenter, öppen studie på 31 barn och vuxna med LAL-brist och skulle inkludera patienter som kanske inte varit lämpliga att delta i tidigare kliniska studier på grund av sin ålder, sjukdomsprogression, tidigare behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation eller levertransplantation, mindre vanliga sjukdomsmanifestationer, eller sjukdomskaraktäristika som utslöt deltagande i en placebokontrollerad studie. Minst 4 patienter i studien skulle vara mellan 2 och 4 år. Studien bestod av en screeningperiod på upp till 45 dagar, en behandlingsperiod på upp till 96 veckor och

en förlängd behandlingsperiod på upp till 48 veckor (totalt högst 144 veckors behandling).

Medianexponeringstiden för sebelipas alfa var

33 månader (intervall: 14 till 33,5 månader).

Tjugoåtta av de 31 patienterna genomgick hela den 96 veckor långa behandlingsperioden (1 patient avbröt behandlingen vid vecka 61 då samtycket togs tillbaka, 1 patient avbröt vid vecka 64 på grund av graviditet och 1 patient vid vecka 76 på grund av byte till kommersiell behandling). Tjugofem av de 28 patienterna som genomförde hela den 96 veckor långa behandlingsperioden fortsatte att få behandling med sebelipas alfa under den förlängda behandlingsperioden. Samtliga 31 patienter fick sebelipas alfa med en startdos på 1 mg/kg en gång varannan vecka. Tretton av de 31 patienterna fick en dosökning enligt studieprotokollet. Elva av dessa 13 patienter fick en initial dosökning från 1 mg/kg en gång varannan vecka till 3 mg/kg en gång varannan vecka, och 4 av dessa patienter fick ytterligare en dosökning till 3 mg/kg en gång i veckan.

Serumtransaminasvärden (ALAT/ASAT) var förhöjda vid baslinjen hos cirka 75 % av patienterna, och omkring hälften av patienterna hade nivåer på $> 1,5 \times \text{ULN}$. Lägre ALAT- och ASAT-värden kunde observeras vid vecka 4 och kvarstod under långtidsbehandling med sebelipas alfa, med en genomsnittlig förändring från baslinjen till vecka 144 på $-40,3 \text{ E/l}$ ($-32,0 \%$) respektive $-42,2 \text{ E/l}$ ($34,2 \%$).

Tillfälligt förhöjt totalt kolesterol, icke-HDL-kolesterol och LDL-kolesterol observerades kort efter behandlingsstarten (vecka 4) och hade vid nästa analys vecka 8 sjunkit till under baslinjevärdena. Denna observation överensstämmer med mobilisering av ackumulerade lipidsubstrat från de drabbade vävnaderna och har observerats i tidigare kliniska studier av sebelipas alfa. Fortsatt långtidsbehandling med sebelipas alfa ledde till förbättrade serumlipider, med genomsnittliga förändringar från baslinjen till vecka 144 av LDL-kolesterol, triglycerider och icke-HDL-kolesterol på $-54,2 \text{ mg/dl}$, $-47,5 \text{ mg/dl}$ respektive $-63,7 \text{ mg/dl}$, och genomsnittliga procentuella förändringar på $-31,2 \%$, $-19,1 \%$, respektive $-30,3 \%$. En ökning av HDL-kolesterol-nivåerna observerades, med en genomsnittlig ökning från baslinjen till vecka 144 på $10,2 \text{ mg/dl}$ och en genomsnittlig procentuell ökning på $39,7 \%$.

Data från leverbiopsi hos barn och vuxna

Leverbiopsi är den accepterade standardmetoden för histologisk bedömning av leversjukdom och leverfibros, även om det finns begränsningar i form av variabilitet mellan prover, potentiella komplikationer med en invasiv teknik och subjektiv poängbedömning.

Leverbiopsier från 59 patienter i studierna LAL-CL02 och LAL-CL06 analyserades av en oberoende patolog vid ett centrallaboratorium, som var blindad för analystidpunkt och tilldelad behandling. Samtliga biopsier analyserades semikvantitativt avseende histologi såsom Ishak fibrospoäng, portainflammation, lobulär inflammation, makrovesikulär steatos och mikrovesikulär steatos. Datorassisterad morfometri användes för att mäta procentandelen steatos, fibrinogena celler, kollagen och makrofager.

Leverbiopsierna analyserades avseende Ishak fibrospoäng hos 59 patienter vid baslinjen och 38 patienter vid månad 12 (d.v.s. efter 12 månaders exponering för sebelipas alfa). Trettiosex patienter hade Ishak-poäng både vid baslinjen och månad 12.

Vid baslinjen hade 3 av 59 patienter (5 %) 0 poäng på Ishak-skalan (ingen fibros) och 15 patienter (25 %) hade 6 poäng, vilket visar på etablerad eller avancerad cirros. Vid månad 12 hade Ishak-poängen förbättrats då 9 av 38 patienter (24 %) hade 0 Ishak-poäng och 7 patienter (18 %) hade 6 Ishak-poäng. Totalt hade 31 av 36 patienter

(86,1 %) förbättrade Ishak-poäng eller ingen sjukdomsprogression vid månad 12. Tio patienter (28 %) fick en minskning av Ishak-poäng på ≥ 2 poäng från baslinjen till månad 12, inräknat förändring från stadium 2

till stadium 0, från stadium 3 till stadium 1 och 0, från stadium 5 till stadium 0 (> 3 poängs minskning), och från stadium 6 till stadium 4 och 3. Totalt sett hade dessa 10 patienter med ≥ 2 poängs minskning av Ishak-poäng även betydande förbättringar av andra värden som analyserades i studien, t.ex. minskning av ALAT, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och icke-HDL-kolesterol under samma tidsperiod.

Baserat på lämplighetskriterier förväntades patienterna i studie LAL-CL06 generellt ha mer cirros och svårbehandlad sjukdom än patienterna i studie LAL-CL02, på grund av mer framskriden leversjukdom vid baslinjen. Resultaten från leverbiopsierna i studierna LAL-CL02 och LAL-CL06 var likartade. Vid baslinjen hade de flesta patienterna i båda studierna mikrokesikulär steatos (57 av 59 patienter, 97 %), och 45 av 59 patienter (76 %) hade 4 poäng (på en skala från 0 till 4, där 4 innebär allvarlig sjukdom och motsvarar involvering/utbyte av > 66 % av hepatocyterna) vilket är förväntat med den underliggande sjukdomen. Vid månad 12 hade procentandelen patienter med allvarlig mikrokesikulär steatos minskat då > 66 % hepatocytinvolvering/utbyte (4 poäng) fanns hos 17 av 38 patienter (45 %).

Pediatrisk population

Åttioåtta av 125 patienter (70 %) som fick sebelipas alfa under kliniska studier var inom åldersintervallet för barn eller ungdomar (1 månad upp till 18 år) vid tidpunkten för den första dosen. Tillgänglig information finns i avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik.

LAL-bristregister

Medicinsk eller hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att delta i och rekrytera alla patienter med diagnosen LAL-brist till LAL-bristregistret.

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för sebelipas alfa hos barn och vuxna fastställdes med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys av 102 patienter med LAL-brist som fick intravenösa infusioner av sebelipas alfa i 4 kliniska studier, i LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 och LAL-CL06 (tabell 4).

Förväntade parametrar för farmakokinetik och exponering för sebelipas alfa i kliniska prövningar redovisas per åldersgrupp i tabell 4.

Tabell 4: Genomsnittliga (SD) förväntade parametrar för farmakokinetik och exponering efter upprepad administrering av sebelipas alfa 1 mg/kg till patienter med LAL-brist, redovisat per åldersgrupp

Parameter	Ålder < 4 år (N=5)	Ålder 4 till < 12 år (N=32)	≥ Ålder 12 till < 18 år (N=34)	≥ 18 år (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 × h/ml)	521 (174)	1 410 (774)	1 610 (658)	2 060 (793)

$C_{\max, ss}$ (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)
------------------------	------------	-----------	-----------	-----------

Obs: Estimat härledda från data från studierna LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 och LAL-CL06.

AUC_{ss} = area under kurvan för serumkoncentration-tid vid steady state; CL = clearance; $C_{\max, ss}$ = högsta observerade serumkoncentration under steady state; PK = farmakokinetik; Q = perifer clearance; $t_{1/2\beta}$ = elimineringshalveringstid i terminalfasen; V_c = central distributionsvolym; V_{ss} = distributionsvolym vid steady state

Linjäritet/icke-linjäritet

Inga slutsatser om huruvida sebelipas alfas farmakokinetik är linjär kan dras på grund av den begränsade mängd data som finns vid högre exponering. Ingen läkemedelsackumulering observeras efter 1 mg/kg eller 3 mg/kg givet en gång varannan vecka, även om observationer av läkemedelsackumulering vid 3 mg/kg varannan vecka baseras på ett begränsat antal patienter. På grund av den relativt snabba elimineringen av läkemedlet förväntas ingen ackumulering efter dosering en gång i veckan.

Särskilda populationer

Under kovariansanalys av populationsfarmakokinetikmodellen för sebelipas alfa, kunde man inte finna att ålder, kön eller enzymatisk mognad hade någon signifikant inverkan på CL (läkemedelsclearance) och V_c (central distributionsvolym) för sebelipas alfa. Kroppsvikt och kroppsyta är betydelsefulla kovariater för CL. Sebelipas alfa har inte undersökts på patienter 65 år eller äldre.

Det finns begränsat med information om farmakokinetiken för sebelipas alfa i icke-kaukasiska etniska grupper.

Sebelipas alfa är ett protein och väntas bli metaboliskt nedbrutet via peptidhydrolys. Följaktligen väntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken för sebelipas alfa. Det saknas data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Renal eliminering av sebelipas alfa anses som en mindre viktig väg för clearance. Det saknas data för patienter med nedsatt njurfunktion.

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitetsutveckling (se avsnitt Biverkningar).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet på råttor och apor, eller fertilitet, embryofetal och peri- och postnatal utveckling på råttor och kaniner, visade inte några särskilda risker för människa. Studier av kronisk toxicitet på unga cynomolgusapor visade ingen toxicitet vid doser upp till 3 gånger den rekommenderade dosen för spädbarn och 10 gånger den rekommenderade dosen för vuxna/barn. Inga skadliga fynd observerades i studier av embryofetal utveckling på råttor och kaniner vid doser upp till minst 10 gånger den rekommenderade dosen för vuxna/barn, och i studier av fertilitet och peri- och postnatal utveckling på råttor vid doser upp till 10 gånger den rekommenderade dosen för vuxna/barn.

Studier för att utvärdera den mutagena och karcinogena potentialen för sebelipas alfa har inte utförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml koncentrat innehåller 2 mg sebelipas alfa (sebelipasum alfa)*.

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller 20 mg sebelipas alfa.

*Framställt i äggvita från transgen *Gallus* (höns) genom rekombinant DNA (rDNA)-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionsflaska innehåller 33 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat

Citronsyramonohydrat

Humant serumalbumin

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 2 år.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk bruksstabilitet har påvisats för upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, eller upp till 12 timmar under 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart, är användaren ansvarig för förvaringstiderna och villkoren för den bruksfärdiga lösningen före användning, som normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, eller upp till 12 timmar under 25 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt Hållbarhet ovan.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En injektionsflaska med KANUMA är endast avsedd för engångsbruk. KANUMA måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning med användning av aseptisk teknik.

Den utspädda lösningen ska administreras till patienter med ett lågproteinbindande infusionsset utrustat med ett lågproteinbindande 0,2 µm inline-filter, med en yta på mer än 4,5 cm² om tillgängligt, för att undvika filterrocklusion.

KANUMA ska beredas och användas enligt följande steg. Aseptisk teknik ska användas.

- a. Antalet injektionsflaskor som ska spädas för infusion ska fastställas baserat på patientens vikt och ordinerad dos.
- b. Det rekommenderas att man låter KANUMA-injektionsflaskorna uppnå en temperatur mellan 15 °C och 25 °C före spädning för att minimera potentialen för att det ska bildas sebelipas alfa-proteinpartiklar i lösningen. Injektionsflaskor ska inte vara kvar utanför kylskåpet längre än 24 timmar före spädning för infusion. Injektionsflaskorna får inte frysas, värmas eller köras i mikrovågsugn, och de ska skyddas mot ljus.
- c. Injektionsflaskorna får inte skakas. Före spädning ska koncentrationen i injektionsflaskorna besiktigas; koncentrationen ska vara klart till svagt opalescent, färglös till svagt färgat (gult). På grund av läkemedlets proteinhaltiga natur kan det förekomma en lätt flockning (t.ex. tunna, genomskinliga fibrer) i koncentrationen i injektionsflaskan, men detta är acceptabelt för användning.
- d. Använd inte koncentrationen om det är grumligt eller innehåller främmande partiklar.
- e. Upp till 10 ml koncentration ska långsamt dras upp från varje injektionsflaska och spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Se tabell 5 för rekommenderade totala infusionsvolym per viktintervall. Lösningen ska blandas försiktigt och får inte skakas.

Tabell 5: Rekommenderade infusionsvolym *

Viktintervall (kg)	Dos 1 mg/kg	Dos 3 mg/kg	Dos 5 mg/kg**
	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (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

* Infusionsvolymen ska baseras på den förskrivna dosen och beredas till en slutlig sebelipas alfa-koncentration på 0,1-1,5 mg/ml.

** För patienter med LAL-brist med debut under de första 6 levnadsmånaderna och som inte får optimalt kliniskt svar på dosen 3 mg/kg.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentration till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentration).

Klar till svagt opalescent, färglös till svagt färgad lösning.

Förpackningsinformation

Koncentration till infusionsvätska, lösning 2 mg/ml Klar till svagt opalescent, färglös till svagt färgad lösning
1 x 10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

