

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: 23/11/2017

▼ 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 enzymersättningsbehandling (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 under Innehåll (se 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.

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

Anvisningar om preventiva åtgärder och övervakning av överkänslighetsreaktioner finns under Varningar och försiktighet. När en överkänslighetsreaktion har uppkommit bör adekvat förbehandling övervägas i enlighet med vårdstandarderna (se Varningar och försiktighet).

Spädbarn (< 6 månader gamla)

Rekommenderad startdos för spädbarn (< 6 månader gamla) med snabbt progredierande LAL-brist är 1 mg/kg administrerat som en intravenös infusion en gång per vecka. Dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka bör övervägas baserat på kliniskt svar.

Barn och vuxna

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.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Ingen doseringsjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion baserat på aktuell kunskap om farmakokinetiken och farmakodynamiken för sebelipas alfa. Se Farmakokinetik.

Pediatrik population

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

Överviktiga patienter

Säkerhet och effekt för KANUMA för överviktiga patienter har inte utvärderats och därför kan inga alternativa dosregimer rekommenderas för dessa patienter just nu.

Äldre population (≥ 65 år)

Säkerhet och effekt för KANUMA för patienter över 65 år har inte utvärderats och inga alternativa dosregimer kan rekommenderas för dessa patienter. Se Farmakodynamik.

Administreringssätt

KANUMA är endast avsett för intravenös användning.

Den totala infusionsvolymen bör administreras under cirka 2 timmar. En 1-timmesinfusion kan övervägas efter det att

patientens tolerabilitet har fastställts. Infusionsperioden kan förlängas i händelse av dosupptrappning.

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

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

Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats för patienter som behandlats med sebelipas alfa; se 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.

Hanteringen 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 Kontraindikationer).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 33 mg natrium per injektionsflaska och administreras i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning (se 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

Kategori B:1.

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

Amning

Grupp IVa.

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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

KANUMA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De allvarligaste biverkningarna som uppkom hos 3 % av patienterna i kliniska studier var tecken och symtom som överensstämde med anafylaxi. Tecken och symtom inkluderade obehag i bröstet, blodsprängda ögon, dyspné, generaliserade och kliande hudutslag, hyperemi, lindrigt ögonlocksödem, rinorré, svår respiratorisk distress, takykardi, takypné och urtikaria.

Biverkningslista i tabellform

Data i tabell 1 beskriver biverkningar som har rapporterats hos spädbarn som fått KANUMA i kliniska studier vid doser på upp till 3 mg/kg per vecka. Data i tabell 2 beskriver biverkningar som har

rapporterats hos barn och vuxna som fått sebelipas alfa i kliniska studier vid en dos på upp till 1 mg/kg varannan vecka.

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). Biverkningar presenteras inom varje frekvensgruppering enligt fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats hos spädbarn^c som fått KANUMA

| Organsystem enligt MedDRA-klassificering | Frekvens ^a | Av MedDRA rekommenderad term |
|--|-----------------------|--|
| Immunsystemet | Mycket vanliga | Ögonlocksödem |
| Psykiska störningar | Mycket vanliga | Agitation ^b , irritabilitet ^b |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Hypotoni |
| Hjärtat | Mycket vanliga | Takykardi ^b |
| Blodkärl | Mycket vanliga | Hypertoni, blekhet ^b |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mycket vanliga | Respiratorisk distress, väsande andning, hosta, rinit, nästäppa, nysningar |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Diarré, gastroesofageal |

| Organsystem enligt MedDRA-klassificering | Frekvens ^a | Av MedDRA rekommenderad term |
|---|-----------------------|---|
| | | refluxsjukdom, ulkningar, kräkningar ^b |
| Hud och subkutan vävnad | Mycket vanliga | Urtikaria ^b , hudutslag ^b , eksem ^b , klåda, makulopapulära hudutslag |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Frossa, hypertermi, pyrexia ^b , ödem |
| Undersökningar | Mycket vanliga | Förhöjd kroppstemperatur, minskad syremättnad, förhöjt blodtryck, förhöjd hjärtfrekvens, förhöjd andningsfrekvens |

^a Mycket vanliga = Rapporterad hos ≥ 1 patient som fått KANUMA

^b Rapporterad hos ≥ 2 patienter som fått KANUMA

^c Ålder vid första dosen: 1 till 6 månader

Tabell 2: Biverkningar som rapporterats hos barn och vuxna^d som fått KANUMA

| Organsystem enligt MedDRA-klassificering | Frekvens^a | Av MedDRA rekommenderad term |
|---|-----------------------------|---|
| Infektioner och infestationer | Vanliga | Urinvägsinfektion |
| Immunsystemet | Vanliga | Anafylaktisk reaktion, ögonlocksödem |
| Metabolism och nutrition | Vanliga | Övergående hyperkolesterolemi, övergående hypertriglyceridemi |
| Psykiska störningar | Vanliga | Ångest ^c , insomni |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Yrsel |
| Hjärtat | Vanliga | Takykardi |
| Blodkärl | Vanliga | Hyperemi ^e , hypotoni |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Vanliga | Larynxödem ^e , dyspné ^{b,c,e} |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Diarré ^{b,e} , buksmärta ^{b,e} , uppsvälld buk, illamående ^{b,e} |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Urtikaria, hudutslag ^{c,e} (inklusive papulära hudutslag och kliande hudutslag), klåda ^e , eksem ^e |
| | Vanliga | Menorragi |

| Organsystem enligt MedDRA-klassificering | Frekvens ^a | Av MedDRA rekommenderad term |
|---|-----------------------|--|
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Vanliga | Frossa, obehag i bröstet ^{c,e} , ödem, trötthet, förhårdnad vid infusionsstället, pyrexia |
| Undersökningar | Vanliga | Förhöjd kroppstemperatur ^{b,c} |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer | Vanliga | Infusionsrelaterad reaktion ^c |

^a Vanliga = Rapporterad hos ≥ 1 patient som fått KANUMA

^b Rapporterad med samma frekvens hos patienter som fått KANUMA eller placebo eller mer frekvent hos patienter som fått placebo under den dubbelblinda perioden i LAL-CL02

^c Rapporterad som en del av en biverkning hos en enstaka patient som fått KANUMA i LAL-CL02

^d Ålder vid första dosen: 4 till 58 år

^e Rapporterad hos ≥ 2 patienter som fått KANUMA

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

Tre patienter av 106 (3 %) patienter som behandlades med KANUMA, inklusive 1 av 14 (7 %) spädbarn och 2 av 92 (2 %) barn och vuxna, i kliniska studier fick tecken och symtom som överensstämde med anafylaxi. Anafylaxi uppkom under infusionen så sent som 1 år efter den första behandlingen.

I kliniska studier fick 21 av 106 (20 %) KANUMA-behandlade patienter, inklusive 9 av 14 (64 %) spädbarn och 12 av 92 (13 %) barn och vuxna, tecken och symtom som antingen överensstämde med eller kunde ha samband med en överkänslighetsreaktion. Dessa rapporterade tecken och symtom som uppkom hos två eller fler patienter inkluderade buksmärta, agitation, frossa, diarré, eksem, hypertoni, irritabilitet, larynxödem, 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 Farmakodynamik.

Immungenicitet

Patienter har utvecklat anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot sebelipas alfa. Baserat på de begränsade data som är tillgängliga för närvarande förefaller utvecklingen av ADA uppkomma mer frekvent hos spädbarn.

I LAL-CL03, utvecklade 4 av 7 bedömningsbara spädbarn (57 %) ADA under behandling med KANUMA. Vid tiden för initial ADA-positivitet, fick 3 patienter en dos på 1 mg/kg en gång per vecka och 1 patient fick en dos på 3 mg/kg en gång per vecka. De flesta patienter som utvecklade ADA gjorde det inom de första 2 månaderna av exponering. ADA-titrar sjönk till ej detekterbara nivåer under fortsatt behandling hos 3 av de 4 patienterna. Två patienter fastställdes som positiva för antikroppar som hämmar *in vitro*-enzymaktivitet och cellulärt upptag av enzymet. I en separat studie på spädbarn utvecklade en av fem bedömningsbara patienter antikroppar som hämmar *in vitro*-enzymaktivitet och cellulärt upptag av enzymet.

I LAL-CL02 utvecklades ADA hos 5 av 35 bedömningsbara barn och vuxna (14 %) som fick KANUMA under den 20-veckor långa dubbelblinda perioden av studien. Alla patienter fick 1 mg/kg en gång varannan vecka. De patienter som utvecklade ADA gjorde det inom de första 3 månaderna av exponering. ADA-titrar sjönk till ej detekterbara nivåer under fortsatt behandling hos alla patienterna. Två patienter var positiva endast vid en enstaka tidpunkt. Inga patienter utvecklade antikroppar som hämmade *in vitro*-enzymaktivitet och en patient utvecklade antikroppar som hämmade cellulärt upptag av enzymet *in vitro*.

Sambandet mellan utvecklingen av ADA mot sebelipas alfa och reduceringar av behandlingseffekten eller uppkomsten av biverkningar har inte fastställts.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

I kliniska studier undersöktes doser av sebelipas alfa upp till 5 mg/kg en gång per vecka och inga specifika tecken eller symtom identifierades efter de högre doserna. För hantering av biverkningar, se 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 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 vid höjningar av LDL och triglycerider och lågt HDL, 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 reduktioner av fettinnehållet i levern och transaminaser, och möjliggör metabolism av kolesterylestrar och triglycerider i lysosomen, vilket leder till reduktioner av low-density lipoprotein (LDL)-kolesterol och non-high-density lipoprotein (HDL)-kolesterol, triglycerider, och ökningar av HDL-kolesterol. Tillväxtökning sker som en följd av substratreduktion i tarmen.

Kliniska studier

Spädbarn med LAL-brist

LAL-CL03 var en multicenter, öppen singelarmsstudie av KANUMA på 9 patienter med LAL-brist med utebliven tillväxt eller andra tecken på snabbt progredierande sjukdom före 6 månaders ålder. Patienter hade även en snabbt progredierande leversjukdom och allvarlig hepatosplenomegali. Åldersintervallet vid inskrivning i

studien var 1-6 månader. Patienter fick sebelipas alfa vid 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. Ytterligare dosupptrappning till 5 mg/kg en gång per vecka var tillåtet.

Effekt bedömdes genom jämförelse av överlevnadserfarenheten för KANUMA-behandlade patienter som överlevt längre än till 12 månaders ålder i LAL-CL03 och en historisk kohort av obehandlade spädbarn som haft LAL-brist med likartade kliniska kännetecken. I LAL-CL03, överlevde 6 av 9 KANUMA-behandlade spädbarn längre än 12 månader (67 % 12-månaders överlevnad, 95% KI: 30 % till 93 %). Med fortsatt behandling efter 12 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 %).

KANUMA vid doser på upp till 1 mg/kg en gång per vecka ledde till förbättrade nivåer av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) och viktökning inom de inledande flera veckornas behandling. Från baslinjen till vecka 48 var medelreduktionerna för ALAT och ASAT -34,0 E/l respektive -44,5 E/l. Dosupptrappning till 3 mg/kg en gång per vecka associerades med ytterligare förbättringar av viktökning, lymfadenopati och serumalbumin. Från baslinjen till vecka 48 förbättrades den genomsnittliga vikt-för-ålder-percentilen från 12,74 % till 29,83 % och de genomsnittliga nivåerna av serumalbumin ökade från 26,7 g/l till 38,7 g/l.

Ett spädbarn behandlades med 5 mg/kg en gång per vecka i LAL-CL03; inga nya biverkningar rapporterades vid denna dos. Eftersom det saknas fler kliniska data rekommenderas inte denna dos.

Barn och vuxna med LAL-brist

LAL-CL02 var en multicenter-, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 66 barn och vuxna med LAL-brist. Patienter randomiserades till att få KANUMA vid en dos på 1 mg/kg (n=36) eller placebo (n=30) en gång varannan vecka i 20 veckor under den dubbelblinda perioden. Åldersintervallet vid randomisering var 4-58 år (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 placebogrupper 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 | KANUMA (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 |
| non-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 |

| Effektmått | KANUMA (n=36) | Placebo (n=30) | P-värde ^d |
|--|------------------|-------------------|----------------------|
| 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 KANUMA; n=29 för placebo).

^c Utvärderat på patienter som genomgått MEGE-MRI-bedömningar (n=32 för KANUMA; 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 KANUMA-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

Sextiofem av 66 patienter gick in i den öppna perioden (upp till 130 veckor) vid en KANUMA-dos på 1 mg/kg en gång varannan vecka. Hos patienter som hade fått KANUMA 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. Fyra (4) av 65 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 serumlipider under den dubbelblinda perioden. I enlighet med vad som observerades hos KANUMA-behandlade patienter under den dubbelblinda perioden, gav insättning av behandling med KANUMA under den öppna perioden snabba förbättringar av ALAT-nivåer och lipidparametrar inklusive nivåerna av LDL-kolesterol och HDL-kolesterol.

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 104 veckor.

Pediatrik population

Femtiosex av 84 patienter (67 %) som fick sebelipas alfa under kliniska studier (LAL-CL01/LAL-CL04, LAL-CL02 och LAL-CL03) var inom åldersintervallet för barn eller ungdomar (1 månad upp till 18 år).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för KANUMA för en eller flera grupper av

den pediatriiska populationen för LAL-brist (information om pediatriisk användning finns under Dosering).

LAL-bristregister

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

Farmakokinetik

Barn och vuxna

Farmakokinetiken för sebelipas alfa hos barn och vuxna fastställdes med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys av 65 patienter med LAL-brist som fick intravenösa infusioner av KANUMA vid 1 mg/kg en gång varannan vecka i LAL-CL02. Tjugofyra patienter var 4-11 år, 23 var 12-17 år, och 18 var ≥ 18 år (tabell 4). Baserat på en icke-kompartimentell analys av data från vuxna (LAL-CL01/LAL-CL-04), verkade farmakokinetiken för sebelipas alfa vara icke-linjär med en större exponeringsökning än vad som är dosproportionellt observerat mellan doseringarna på 1 och 3 mg/kg. Ingen ackumulering sågs vid 1 mg/kg (en gång per vecka eller en gång varannan vecka) eller 3 mg/kg en gång per vecka.

Tabell 4: Genomsnittliga populationsfarmakokinetiska parametrar

| Farmakokinetisk parameter | Studie LAL-CL02 - Barn och vuxna 1 mg/kg en gång varannan vecka | | | | | |
|---------------------------|---|----------|---------------|----------|-------------------|----------|
| | 4-11 år n=24 | | 12-17 år n=23 | | ≥ 18 år n=18 | |
| | Vecka 0 | Vecka 22 | Vecka 0 | Vecka 22 | Vecka 0 | Vecka 22 |
| | 1133,8 | 941,6* | 1436,4 | 1453,6* | 1989,3 | 1861,0 |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| AUC _{ss} (ng·tim/ ml) | | | | | | |
| C _{max} (ng/ml) | 571,7 | 489,6 | 736,4 | 783,6 | 1076,9 | 957,0 |
| T _{max} (tim) | 1,2 | 1,3 | 1,2 | 1,1 | 1,4 | 1,3 |
| CL (L/tim) | 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} (tim) | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |

*Vecka 22 för placebopatienter återställt till vecka 0, dvs. den första veckan med aktiv behandling.

AUC_{ss} = Area under kurvan för plasmakoncentration-tid vid steady-state

C_{max} = Maximal koncentration

T_{max} = Tid till maximal koncentration

CL = Clearance

V_c = Central distributionsvolym

T_{1/2} = Halveringstid

Spädbarn (< 6 månader)

I LAL-CL03 eliminerades sebelipas alfa från den systemiska cirkulationen med en median för T_{1/2} på 0,1 tim (intervall: 0,1-0,2) vid dosen 3 mg/kg en gång per vecka (n=4). Skillnaden i exponeringar för sebelipas alfa mellan grupperna som fick 0,35 mg/kg respektive 3 mg/kg en gång per vecka var mer än dosproportionell, med en 8,6-faldig dosökning som ledde till en

9,6-faldig exponeringsökning för AUC och en 10,0-faldig ökning för C_{\max} .

Linjäritet/icke-linjäritet

Baserat på dessa data, verkade farmakokinetiken för sebelipas alfa vara icke-linjär med en större exponeringsökning än vad som är dosproportionellt observerad mellan doserna på 1 och 3 mg/kg.

Särskilda populationer

Under kovariansanalys av populationsfarmakokinetikmodellen för sebelipas alfa, kunde man inte finna att ålder, kroppsvikt och kön hade någon signifikant påverkan på CL och V_c för sebelipas alfa.

Sebelipas alfa har inte undersökts på patienter i åldern 2 till 4 år eller patienter som är 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.

Det finns begränsat med information om påverkan av anti-läkemedelsantikroppar på farmakokinetiken för sebelipas alfa.

Prekliniska uppgifter

Gångse 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

En ml koncentrat innehåller: 2 mg sebelipas alfa (sebelipasum alfa)* framställt i äggvita från transgen *Gallus* (höns) genom rekombinant DNA (rDNA)-teknik, trinatriumcitratdihydrat, citronsyramonohydrat, humant serumalbumin och vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

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 ytarea på mer än 4,5 cm² om tillgängligt för att undvika filterrocklusion.

För anvisningar om förberedelse av sebelipas alfa-infusionen och rekommenderade infusionsvolym, se produktresumé.

Hållbarhet/Förvaring

Efter spädning: 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.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

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

1 x 10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

