

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KANUMA 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 2 mg sebelipazy alfa*.

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.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko zabarwionego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 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).

4.2 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 razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy rozważyć premedykację zgodnie ze standardem opieki (patrz punkt 4.4).

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).

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).

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).

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 razie zwiększenia dawki czas infuzji można wydłużyć.

Produkt leczniczy KANUMA należy podawać przez filtr 0,2 µm (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 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 jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy reakcji anafilaktycznej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości.

Postępowanie w razie reakcji nadwrażliwości może obejmować chwilowe wstrzymanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji i (lub) zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) 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).

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). Zasadniczo nie można wyciągnąć wniosków na temat związku między wystąpieniem ADA/przeciwciał neutralizujących i powiązanymi 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). Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy KANUMA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W czasie stosowania sebelipazy alfa zgłaszano zdarzenia niepożądane w postaci zawrotów głowy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 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), 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 lewemu 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, błądność, 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.

Immunogenność

Istnieje możliwość wystąpienia immunogenności (patrz punkt 4.4). 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.

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>.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano stosowanie dawek sebelipazy alfa do 7,5 mg/kg mc. raz na tydzień i nie stwierdzono swoistych objawów przedmiotowych ani podmiotowych występujących po podaniu większych dawek. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych, patrz punkty 4.4 i 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy;
kod ATC: A16AB14

Niedobór kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL)

Niedobór LAL jest to rzadka choroba związana z dużą liczbą powikłań i znaczną śmiertelnością, która dotyka osób od wieku niemowlęcego do dorosłości. Niedobór LAL występujący u niemowlęcia jest stanem wymagającym pilnej interwencji medycznej, z szybką progresją choroby następującą w ciągu tygodni i zwykle prowadzi do zgonu w pierwszych 6 miesiącach życia. Niedobór LAL jest dziedziczną autosomalnie recesywnie lizosomalną chorobą spichzeniową wywołaną defektem

genetycznym powodującym znaczne zmniejszenie lub całkowity brak aktywności kwaśnej lipazy lizosomalnej (LAL).

Niedobór enzymu LAL prowadzi do akumulacji estrów cholesterolu i triglicerydów w lizosomach w różnych populacjach komórek, narządach i układach narządów, w tym w hepatocytach i makrofagach. W wątrobie akumulacja ta prowadzi do powiększenia wątroby, zwiększenia zawartości tłuszczu w wątrobie, zwiększenia aktywności aminotransferaz wskazującego na przewlekłe uszkodzenie wątroby i progresji do zwłóknienia, marskości i powikłań schyłkowej niewydolności wątroby. W śledzionie niedobór LAL prowadzi do powiększenia śledziony, niedokrwistości i małopłytkowości. Nagromadzenie lipidów w ścianie jelita prowadzi do zaburzeń wchłaniania i zahamowania wzrostu. Często występuje dyslipidemia ze zwiększonym stężeniem cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*, LDL) i triglicerydów i zmniejszonym stężeniem cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*, HDL), z towarzyszącym zwiększeniem zawartości tłuszczu w wątrobie i aktywności aminotransferaz. Poza chorobą wątroby pacjenci z niedoborem LAL są w większym stopniu narażeni na wystąpienie chorób układu krążenia i przyspieszonego rozwoju miażdżycy.

Mechanizm działania

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

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

Badania kliniczne

Niemowlęta z niedoborem LAL

Badanie LAL-CL03

Badanie LAL-CL03 było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby w jednej grupie oceniającym stosowanie sebelipazy alfa u 9 pacjentów w wieku poniżej 24 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru LAL i zatrzymaniem wzrostu, u których choroba rozpoczęła się przed ukończeniem 6. miesiąca życia. Pacjenci mieli także szybko postępującą chorobę wątroby i ciężkie powiększenie wątroby i śledziony. Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia dawkowania wynosiła 3 miesiące (zakres: 1–6 miesięcy). Mediana czasu trwania ekspozycji na sebelipazę alfa wynosiła 55,6 miesiąca na pacjenta (zakres: od 1 dnia do 60 miesięcy). Pacjenci otrzymywali sebelipazę alfa w dawce 0,35 mg/kg mc. raz na tydzień przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 1 mg/kg mc. raz na tydzień. W zależności od odpowiedzi klinicznej zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień miało miejsce już w 1. miesiącu lub do 20 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w dawce 1 mg/kg mc. w przypadku 6 pacjentów. U 2 z tych 6 pacjentów później zwiększono dawkę do 5 mg/kg mc. raz na tydzień, co było dozwolone protokołem badania.

Skuteczność oceniono przez porównanie przeżywalności pacjentów leczonych sebelipazą alfa w badaniu LAL-CL03, którzy przeżyli do 12. miesiąca życia, z historyczną kohortą nieleczonych niemowląt z niedoborem LAL o podobnej charakterystyce klinicznej. W badaniu LAL-CL03, 6 z 9 niemowląt leczonych sebelipazą alfa żyło dłużej niż 12 miesięcy (67% 12-miesięcznego przeżycia, 95% CI: 30% do 93%). Przy kontynuacji leczenia do 48. miesiąca życia 1 kolejny pacjent zmarł w wieku 15 miesięcy. W kohorcie historycznej obejmującej 21 niemowląt wszyscy pacjenci zmarli przed ukończeniem 8. miesiąca życia (0% 12-miesięcznego przeżycia, 95% CI: 0% do 16%).

Sebelipaza alfa spowodowała poprawę aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (co wskazuje na zmniejszenie uszkodzenia wątroby) oraz przyrostu masy ciała; poprawę zaobserwowano w kilku pierwszych tygodniach leczenia i utrzymywała się ona do końca badania. Średnie zmniejszenie aktywności AlAT i AspAT od punktu początkowego do tygodnia 240 (miesiąca 60) wynosiło odpowiednio -43,5 U/l i -45,25 U/l. Średnia wartość centyla masy w stosunku do wieku zwiększyła się od punktu początkowego do tygodnia 240 z 12,74% do 43,17%, a średnie stężenie albumin w surowicy z 26,9 g/l do 31,98 g/l. Zwiększenie dawki do 3 mg/kg mc. raz na tydzień związane było z dodatkową poprawą przyrostu masy ciała, zmniejszeniem powiększonych węzłów chłonnych i zwiększeniem stężenia albumin w surowicy.

Badanie LAL-CL08

Badanie LAL-CL08 było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym stosowanie sebelipazy alfa u 10 niemowląt w wieku ≤ 8 miesięcy z potwierdzonym rozpoznaniem szybko postępującego niedoboru LAL wymagającego pilnej interwencji, w tym między innymi ze znacznym rozdęciem jamy brzusznej i powiększeniem wątroby, zaburzeniami rozwojowymi, zaburzeniami krzepnięcia, ciężką anemią i (lub) rodzeństwem z szybko postępującym przebiegiem niedoboru LAL.

Mediana wieku uczestników badania w dniu pierwszej infuzji sebelipazy alfa wynosiła 3 miesiące (zakres: 0,5–4 miesiące). Ośmiu (80%) pacjentów ukończyło badanie. Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 34 miesiące (zakres: 1–37 miesięcy). W przypadku 2 (20%) pacjentów przyczyną wcześniejszego zakończenia badania był zgon. Wszystkich 10 pacjentów otrzymywało dawkę początkową 1 mg/kg mc. raz na tydzień. U każdego z 9 pacjentów, którzy przeżyli powyżej tygodnia 4, zwiększono dawkę do 3 mg/kg mc. raz na tydzień, a u 7 z tych pacjentów następnie zwiększono dawkę do 5 mg/kg mc. raz na tydzień, co było dozwolone protokołem badania. U 1 pacjenta kolejny raz zwiększono dawkę do 7,5 mg/kg mc. raz na tydzień. U 2 pacjentów dokonano następnie zmniejszenia dawki po udanych zabiegach przeszczepienia: u jednego pacjenta wykonano BMT, a u drugiego HSCT. Odsetek (95-procentowy przedział ufności [ang. 95% *confidence interval*, 95% CI]) pacjentów, którzy dożyli wieku 12, 18, 24 i 36 miesięcy, wynosił odpowiednio 90% (55,5–99,7%), 80% (44,4–97,5%), 80% (44,4–97,5%) i 75% (34,9–96,8%). Dwóch pacjentów w momencie ukończenia badania było w wieku <36 miesięcy i zostali oni wyłączeni z analizy przeżycia do wieku 36 miesięcy. W całkowitej populacji badanej obserwowano zmniejszenie aktywności AspAT, gamma-glutamylotransferazy (GGT) i stężenia bilirubiny całkowitej oraz zwiększenie stężenia albumin w surowicy, przy czym mediana zmiany od punktu początkowego do ostatniej oceny wynosiła odpowiednio -34,5 U/l, -66,67 IU/l, -63,64 $\mu\text{mol/l}$ i 33,33 g/l.

Obserwowano stopniowe zwiększanie wzrostu i masy ciała. Jeśli chodzi o medianę zmiany względem punktu początkowego wartości wskaźnika z-score dla stosunku masy ciała do wzrostu (ang. *weight for height*, WFH), obserwowano zmniejszenie wartości do tygodnia 4. Począwszy od tygodnia 24 obserwowano stałą poprawę. W tygodniu 144 mediana zmiany (zakres) wartości wskaźnika z-score WFH wynosiła 3,07 (od -1,0 do 5,3) względem punktu początkowego.

Dzieci i dorośli z niedoborem LAL

Badanie LAL-CL02

Badanie LAL-CL02 było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, obejmującym 66 dzieci i dorosłych z niedoborem LAL. Pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących sebelipazę alfa w dawce 1 mg/kg mc. ($n = 36$) lub placebo ($n = 30$) raz na dwa tygodnie w 20-tygodniowym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Średnia wieku w momencie randomizacji wynosiła 16,5 roku, zakres: 4–58 lat (36% pacjentów miało <12 lat, a 71% miało <18 lat). Jednym z kryteriów włączenia do badania była aktywność AlAT wynosząca $\geq 1,5$ x górnej granicy normy (GGN). Większość pacjentów (58%) miała stężenie cholesterolu LDL >190 mg/dl przy włączeniu do badania, a 24% pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL >190 mg/dl przyjmowało produkty lecznicze obniżające stężenie lipidów. Wśród 32 pacjentów, którzy

przeszli biopsję wątroby przy włączeniu do badania, 100% miało zwłóknienie, a 31% miało marskość wątroby. Zakres wieku pacjentów z marskością wątroby potwierdzoną biopsją wynosił 4–21 lat.

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

Po zakończeniu 20-tygodniowego okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w grupie otrzymującej sebelipazę alfa zaobserwowano statystycznie znaczącą poprawę wielu punktów końcowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, co przedstawiono w tabeli 3. Bezwzględne zmniejszenie średniej aktywności AlAT wyniosło -57,9 U/l (-53%) w grupie leczonej sebelipazą alfa oraz -6,7 U/l (-6%) w grupie placebo.

Tabela 3. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności w badaniu LAL-CL02

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

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

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

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

^d Wartości p otrzymane z dokładnego testu Fishera dla punktów końcowych normalizacji oraz test sumy rang Wilcozona dla wszystkich pozostałych kryteriów punktów końcowych.

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

Okres leczenia metodą otwartej próby

Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu LAL-CL02, mogli kontynuować leczenie w okresach badania prowadzonych metodą otwartej próby. Sześćdziesięciu sześciu pacjentów przeszło do pierwszego okresu leczenia metodą otwartej próby (trwającego do 130 tygodni) z zastosowaniem sebelipazy alfa w dawce 1 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie. U pacjentów, którzy otrzymywali sebelipazę

alfa w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby, zmniejszenie aktywności AlAT osiągnięte podczas pierwszych 20 tygodni leczenia utrzymało się; zaobserwowano też dalszą poprawę parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu HDL. U 12 z 66 pacjentów uczestniczących w okresie badania z zastosowaniem leczenia metodą otwartej próby zwiększono dawkę do 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w oparciu o odpowiedź kliniczną.

U pacjentów otrzymujących placebo utrzymywała się zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy i nieprawidłowe stężenie lipidów w surowicy w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Zgodnie z tendencją obserwowaną u pacjentów leczonych sebelipazą alfa w okresie podwójnie ślepej próby rozpoczęcie leczenia sebelipazą alfa w okresie otwartej próby spowodowało szybką poprawę aktywności AlAT oraz parametrów lipidowych, w tym poszczególnych frakcji cholesterolu LDL i HDL.

Poprawa aktywności AlAT i parametrów lipidowych (w tym stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu LDL i HDL) utrzymywała się w okresie wydłużonego leczenia metodą otwartej próby do 256 tygodni (5 lat), przy średnim całkowitym czasie trwania leczenia wynoszącym 42,5 miesiąca.

Badanie LAL-CL01/LAL-CL04

W osobnym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (LAL-CL01/LAL-CL04), obejmującym dorosłych pacjentów z niedoborem LAL, korzystne zmiany aktywności aminotransferaz w surowicy i stężeń lipidów utrzymywały się przez cały 260-tygodniowy okres leczenia. Ośmiu z 9 pacjentów przeszło z badania LAL-CL01 po 4 tygodniach leczenia (0,35 mg/kg mc. raz na tydzień, 1 mg/kg mc. raz na tydzień lub 3 mg/kg mc. raz na tydzień) do badania LAL-CL04 (1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie), przy czym 5 pacjentów otrzymywało dawkę 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, a 3 pacjentów dawkę 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. W okresie, w którym pacjenci nie przyjmowali sebelipazy alfa, zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy i stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL.

Badanie LAL-CL06

Badanie LAL-CL06 było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 31 dzieci i dorosłych z niedoborem LAL, a jego projekt zakładał włączenie pacjentów, którzy mogli się nie kwalifikować do wcześniejszych badań klinicznych ze względu na wiek, progresję choroby, wcześniejsze leczenie z zastosowaniem przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub wątroby, rzadziej spotykane objawy choroby bądź jej cechy, które uniemożliwiały udział w badaniu kontrolowanym placebo. Co najmniej 4 pacjentów w badaniu miało być w wieku od 2 do 4 lat. Badanie obejmowało okres przesiewowy trwający do 45 dni, okres leczenia trwający do 96 tygodni oraz okres wydłużonego leczenia trwający do 48 tygodni (w sumie do 144 tygodni leczenia). Mediana czasu trwania ekspozycji na sebelipazę alfa wynosiła 33 miesiące (zakres: 14–33,5 miesiąca).

Dwudziestu ośmiu z 31 pacjentów ukończyło 96-tygodniowy okres leczenia (1 pacjent przerwał leczenie w tygodniu 61 z powodu wycofania zgody, 1 pacjentka w tygodniu 64 z powodu ciąży, a 1 pacjent w tygodniu 76 z powodu przejścia na dostępne komercyjnie leczenie). Dwudziestu pięciu z 28 pacjentów, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres leczenia, otrzymywało dalej leczenie sebelipazą alfa w okresie wydłużonego leczenia. Wszystkich 31 pacjentów otrzymywało sebelipazę alfa w dawce początkowej 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. U 13 z 31 pacjentów zwiększono dawkę, co było dozwolone protokołem badania. U 11 z tych 13 pacjentów zwiększono dawkę początkową z 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie do 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, a u 4 z tych pacjentów kolejny raz zwiększono dawkę do 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie.

Aktywność aminotransferaz (AlAT/AspAT) w surowicy była podwyższona w punkcie początkowym u około 75% pacjentów, a w przybliżeniu u połowy pacjentów stwierdzono aktywność $>1,5 \times \text{GGN}$. Zmniejszenie aktywności AlAT i AspAT było widoczne do tygodnia 4 i utrzymywało się w czasie

długotrwałego leczenia sebelipazą alfa, przy czym średnia zmiana od punktu początkowego do tygodnia 144 wynosiła odpowiednio -40,3 U/l (-32,0%) i -42,2 U/l (34,2%).

Przemijające zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu nie-HDL i cholesterolu LDL obserwowano niedługo po rozpoczęciu leczenia (tydzień 4), po czym stężenie spadało poniżej poziomu początkowego do następnej oceny w tygodniu 8. Obserwacja ta jest zgodna z mobilizacją skumulowanych substratów lipidowych ze zmienionych chorobowo tkanek i została poczyniona we wcześniejszych badaniach klinicznych sebelipazy alfa. Kontynuacja długotrwałego leczenia sebelipazą alfa skutkowała poprawą profilu stężenia lipidów w surowicy, przy średniej zmianie od punktu początkowego do tygodnia 144 stężenia cholesterolu LDL, triglicerydów i cholesterolu nie-HDL wynoszącej odpowiednio -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl i -63,7 mg/dl (średnia zmiana procentowa odpowiednio: -31,2%, -19,1% i -30,3%). Zaobserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu HDL, przy średnim wzroście od punktu początkowego do tygodnia 144 wynoszącym 10,2 mg/dl (średni wzrost procentowy: 39,7%).

Dane uzyskane z biopsji wątroby w populacji dzieci i dorosłych

Biopsja wątroby jest uznanym standardowym badaniem histopatologicznym służącym ocenie aktywności chorób wątroby i jej zwłóknienia, mimo takich ograniczeń jak zmienność pobierania, możliwe powikłania inwazyjnego zabiegu i subiektywność oceny.

Biopaty wątroby pobrane od 59 pacjentów włączonych do badań LAL-CL02 i LAL-CL06 zostały ocenione przez pracującego w ośrodku centralnym niezależnego histopatologa, przed którym utajniono punkt czasowy oceny i przydzielone leczenie. Wszystkie biopaty poddano ocenie półilościowej w kierunku takich cech histologicznych, jak punktacja w skali oceny zwłóknienia wątroby Ishaka, zapalenie przestrzeni wrotnych, zapalenie płacikowe, stłuszczenie wielokropelkowe i stłuszczenie drobnokropelkowe. Zastosowano komputerową morfometrię do procentowej oceny ilościowej stłuszczenia oraz występowania komórek fibrogennych, kolagenu i makrofagów.

Ocena biopatów wątroby według skali zwłóknienia Ishaka możliwa była w przypadku 59 pacjentów w punkcie początkowym i 38 pacjentów w miesiącu 12 (czyli po 12 miesiącach ekspozycji na sebelipazę alfa). W przypadku 36 pacjentów wyniki w skali Ishaka były dostępne zarówno w punkcie początkowym, jak i w miesiącu 12.

W punkcie początkowym u 3 z 59 pacjentów (5%) odnotowano wynik w skali Ishaka równy 0 (brak zwłóknienia), a 15 (25%) pacjentów miało wynik w skali Ishaka równy 6, wskazujący na rozwiniętą lub zaawansowaną marskość wątroby. Zaobserwowano poprawę wyników w skali Ishaka do miesiąca 12, kiedy u 9 z 38 pacjentów (24%) odnotowano wynik w skali Ishaka równy 0, a u 7 pacjentów (18%) wynik w skali Ishaka równy 6. Ogółem u 31 z 36 pacjentów (86,1%) zaobserwowano poprawę lub brak pogorszenia wyniku w skali Ishaka w miesiącu 12. U 10 pacjentów (28%) stwierdzono spadek wyniku w skali Ishaka o ≥ 2 punkty od punktu początkowego do miesiąca 12, w tym zmiany ze stadium 2 do stadium 0, ze stadium 3 do stadiów 1 i 0, ze stadium 5 do stadium 0 (spadek o >3 punkty) i ze stadium 6 do stadiów 4 i 3. Ogółem u tych 10 pacjentów ze spadkiem wyniku w skali Ishaka o ≥ 2 punkty obserwowano w tym samym okresie także znaczną poprawę wyników innych ocen związanych z badaniem, w tym zmniejszenie aktywności AlAT oraz stężenia cholesterolu LDL, HDL i nie-HDL.

W oparciu o kryteria kwalifikowalności w przypadku pacjentów w badaniu LAL-CL06 zasadniczo spodziewano się większego występowania marskości wątroby i choroby odpornej na leczenie niż u pacjentów w badaniu LAL-CL02, ze względu na bardziej zaawansowaną chorobę wątroby w punkcie początkowym. Wyniki biopsji wątroby w badaniach LAL-CL02 i LAL-CL06 były ze sobą zgodne. W punkcie początkowym obu badań u większości pacjentów występowało stłuszczenie drobnokropelkowe (57 z 59, 97%), w tym u 45 z 59 pacjentów (76%) związane z wynikiem równym 4 (w skali od 0 do 4, przy czym 4 oznacza ciężkie nasilenie równoznaczne z zajęciem/zastąpieniem $>66\%$ hepatocytów), czego należy się spodziewać przy występowaniu choroby podstawowej. W miesiącu 12 odsetek pacjentów z ciężkim stłuszczeniem drobnokropelkowym zmniejszył się: zajęcie/zastąpienie $>66\%$ hepatocytów (wynik równy 4) stwierdzono u 17 z 38 pacjentów (45%).

Dzieci i młodzież

Ze 125 pacjentów, którzy otrzymywali sebelipazę alfa podczas badań klinicznych, w momencie otrzymania pierwszej dawki 88 (70%) stanowiły dzieci i młodzież (w wieku od 1 miesiąca do 18 lat). Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1.

Rejestr pacjentów z niedoborem LAL

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka sebelipazy alfa u dzieci, młodzieży i dorosłych została określona na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej 102 pacjentów z niedoborem LAL, którzy otrzymywali dożylną infuzję sebelipazy alfa w 4 badaniach klinicznych: LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 i LAL-CL06 (tabela 4).

Przewidywane parametry farmakokinetyczne sebelipazy alfa oraz parametry dotyczące ekspozycji na ten związek uzyskane na podstawie badań klinicznych przedstawiono według grup wiekowych w tabeli 4.

Tabela 4. Średnie (SD) przewidywane parametry farmakokinetyczne oraz parametry dotyczące ekspozycji po wielokrotnym podawaniu dawki sebelipazy alfa 1 mg/kg mc. u pacjentów z niedoborem LAL według grup wiekowych

Parametr	Wiek <4 lat (N = 5)	Wiek od 4 do <12 lat (N = 32)	Wiek od 12 do <18 lat (N = 34)	Wiek ≥18 lat (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)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{max,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Uwaga: Wartości szacunkowe ustalono na podstawie danych z badań LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 i LAL-CL06.

AUC_{ss} = pole pod krzywą stężenia w surowicy względem czasu w stanie stacjonarnym; CL = klirens; C_{max,ss} = maksymalne obserwowane stężenie w surowicy w stanie stacjonarnym; Q = klirens obwodowy; t_{1/2β} = okres półtrwania w fazie eliminacji; V_c = centralna objętość dystrybucji; V_{ss} = objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.

Liniowość lub nieliniowość

Nie można wyciągnąć wniosków na temat liniowości farmakokinetyki sebelipazy alfa ze względu na ograniczone dane dotyczące większej ekspozycji. Nie obserwuje się kumulacji leku przy dawkowaniu 1 mg/kg mc. lub 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie, chociaż obserwacje dotyczące kumulacji leku przy dawkowaniu 3 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie są oparte na ograniczonej liczbie pacjentów. Z uwagi na względnie szybki klirens leku nie jest spodziewana kumulacja przy podawaniu raz na tydzień.

Szczególne populacje

Przeprowadzono analizę współzmiennych modelu farmakokinetyki populacyjnej dla sebelipazy alfa i stwierdzono, że wiek, płeć i dojrzewanie enzymatyczne nie mają istotnego wpływu na CL (klirens leku) i V_c (centralną objętość dystrybucji) sebelipazy alfa. Masa ciała i powierzchnia ciała są współzmiennymi istotnie wpływającymi na CL. Nie badano stosowania sebelipazy alfa u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

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

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

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

Immunogenność

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia immunogenności (patrz punkt 4.8).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie przeprowadzono badań oceniających mutagenność i rakotwórczość sebelipazy alfa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Albumina surowicy ludzkiej
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki: 2 lata.

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie użyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za jego przechowywanie i warunki przed użyciem ponosi użytkownik; okres przechowywania nie powinien zasadniczo

przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C lub do 12 godzin w temperaturze poniżej 25°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

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

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

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

Przygotowanie infuzji sebelipazy alfa

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

- Liczba fiolek do rozcieńczenia i podania w infuzji powinna być określona w zależności od masy ciała pacjenta i przepisanej dawki.
- Zaleca się odczekanie, aż fiolki z produktem leczniczym KANUMA osiągną temperaturę od 15°C do 25°C przed rozcieńczeniem, aby zminimalizować ryzyko wytrącania się w roztworze cząsteczek sebelipazy alfa. Nie pozostawiać fiolek poza lodówką na dłużej niż 24 godziny przed rozcieńczeniem do infuzji. Nie zamrażać i nie podgrzewać fiolek w kuchence mikrofalowej ani w inny sposób; chronić przed światłem.
- Nie wstrząsać fiolkami. Przed rozcieńczeniem należy skontrolować wzrokowo koncentrat w fiolkach; koncentrat powinien być przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do nieznacznie zabarwionego (żółtego). Ze względu na białkowy charakter tego produktu leczniczego w koncentracie zawartym we fiołce może występować nieznaczna flokulacja (np. cienkie, przezroczyste włókienka); koncentrat taki nadaje się do stosowania.
- Nie stosować, jeśli koncentrat jest mętny lub jeśli zawiera widoczne obce ciała.
- Powoli pobrać do 10 ml koncentratu z każdej fiołki i rozcieńczyć 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do infuzji. Zalecane całkowite objętości infuzji dla poszczególnych zakresów masy ciała podane są w tabeli 5. Roztwór należy delikatnie zamieszać i nie wstrząsać.

Tabela 5. Zalecane objętości infuzji*

Zakres masy ciała (kg)	Dawka 1 mg/kg mc.	Dawka 3 mg/kg mc.	Dawka 5 mg/kg mc.**
	Całkowita objętość infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (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

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

** W przypadku pacjentów z niedoborem LAL stwierdzonym w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia, u których nie uzyskano optymalnej odpowiedzi klinicznej przy dawce 3 mg/kg mc.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1033/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24 marca 2026

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