

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KANUMA® 2 mg/mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Konsantre çözeltinin her bir ml'si 2 mg Sebelipaz Alfa* içerir.

10 ml'lik her bir flakon 20 mg Sebelipaz Alfa içerir (2 mg/ml).

* Sebelipaz Alfa, rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi ile transgenik *Gallus*'un yumurta beyazında üretilir.

Yardımcı maddeler:

İnsan serumundan elde edilen insan serum albümini içerir.

Bilinen etkisi olan yardımcı maddeler:

Her bir flakon 33 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi (steril konsantre).

Berrak ila hafif opalesan, renksiz ila hafif renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KANUMA®, Lizozomal Asit Lipaz (LAL) eksikliği olan her yaşta hastanın uzun süreli enzim replasman tedavisinde (ERT) endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

KANUMA® tedavisi; LAL eksikliği ve diğer kalıtsal metabolik hastalıklar ve kronik karaciğer hastalıkları olan hastaların yönetiminde tecrübeli bir hekimin gözetiminde yapılmalıdır. KANUMA®, tıbbi acil durumları yönetebilecek bir tıp doktoru tarafından uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LAL eksikliği teşhis edildikten sonra mümkün olan en kısa süre içerisinde tedavinin başlatılması önemlidir.

Önleyici tedbirler ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının izlenmesi ile ilgili talimatlar için Bölüm 4.4.'e bakınız. Aşırı duyarlılık reaksiyonunun ortaya çıkmasını takiben uygun profilaktik tedavi göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

İnfantlar (<6 aylık)

Önerilen başlangıç dozu, hızlı ilerleyen LAL eksikliği olan infantlarda (<6 aylık), haftada bir kez intravenöz infüzyon ile uygulanan 1 mg/kg'dır. Doz artışları, yetersiz büyüme (özellikle orta-üst kol çevresi), biyokimyasal belirteçlerde (örn. karaciğer transaminazları, ferritin, C-Reaktif Protein ve pıhtılaşma parametreleri) bozulma, kalıcı veya kötüleşen organomegali, enfeksiyon sıklığında artış ve diğer semptomların (örneğin gastrointestinal semptomlar) kalıcı olarak kötüleşmesi de dahil olmak üzere klinik ve biyokimyasal kriterlerdeki yanıtı dayalı olarak düşünülmelidir:

- en az 4 infüzyondan sonra suboptimal klinik yanıt olması durumunda dozun 3 mg/kg'a artırılması düşünülmelidir;
- en az 4 ek infüzyondan sonra suboptimal klinik yanıt olması durumunda 5 mg/kg'a kadar ek bir doz artışı düşünülmelidir.

Terapötik hedeflere ulaşılmasına ve hedeflerin sürdürülmesine bağlı olarak hasta bazında, dozda azaltma veya doz aralığının uzatılması gibi ek doz ayarlamaları yapılabilir. Klinik çalışmalarda haftada bir, 1 ile 5 mg/kg arasında değişen dozlar değerlendirilirken, bir hasta daha yüksek bir doz olan haftada bir 7,5 mg/kg almıştır. 7,5 mg/kg'dan daha yüksek dozlar çalışılmamıştır.

Çocuklar ve erişkinler

6 aylıktan önce hızlı ilerleyen LAL eksikliği gözlenmeyen çocuklarda ve erişkinlerde önerilen doz, iki haftada bir intravenöz infüzyon olarak uygulanan 1 mg/kg'dır. Klinik yanıtı göre iki haftada bir 3 mg/kg'a doz artışı düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

KANUMA® sadece intravenöz (IV) kullanım içindir.

İnfüzyonun toplam hacmi, yaklaşık 2 saatlik bir sürede uygulanmalıdır. Hasta tolerabilitesi kesinleştikten sonra 1 saatlik infüzyon uygulaması düşünülebilir. Doz arttırılması durumunda infüzyon süresi uzatılabilir.

KANUMA®, 0,2 µm'lik bir filtreden geçirilerek uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6.).

Uygulama öncesinde KANUMA®'nın hazırlanmasına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6.'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

KANUMA®'nın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine ilişkin mevcut bilgilere dayanılarak böbrek yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

KANUMA®'nın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine ilişkin mevcut bilgilere dayanılarak karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

KANUMA®'nın, çoklu organ yetmezliği olan infanlara uygulanması tedaviden sorumlu hekimin değerlendirmesine bağlıdır.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

KANUMA®'nın 65 yaşın üzerindeki hastalarda güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir ve bu hastalar için alternatif doz rejimleri önerilememektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Aşırı kilolu hastalar:

KANUMA®'nın aşırı kilolu hastalarda güvenliliği ve etkililiği kapsamlı şekilde değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bu hastalar için alternatif doz rejimleri henüz önerilememektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tedaviyi yeniden uygulama girişimlerinin başarısız olduğu ilacın etkin maddesine, yumurtaya ya da Bölüm 6.1.'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılıkta (anafilaktik reaksiyon) kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İzlenebilirlik**

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğinin iyileştirilmesi amacıyla, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sebelipaz Alfa ile tedavi edilen hastalarda anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu nedenle, Sebelipaz Alfa tedavisi uygulanırken uygun tıbbi destek kolaylıkla ulaşılabilir olmalıdır. Eğer şiddetli reaksiyonlar meydana gelirse, Sebelipaz Alfa infüzyonu derhal durdurulmalı ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. Şiddetli bir reaksiyonu takiben Sebelipaz Alfa'nın yeniden uygulanmasının riskleri ve faydaları değerlendirilmelidir.

Sebelipaz Alfa'nın ilk infüzyonunu takiben; doz yükseltilmesinden sonraki ilk infüzyon da dahil olmak üzere, anafilaksi ya da şiddetli bir aşırı duyarlılık reaksiyonunun herhangi bir semptom ya da bulgusu açısından hastalar en az 1 saat süreyle izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yönetilmesi, infüzyona geçici olarak ara verilmesini, infüzyon hızının düşürülmesini ve/veya antihistaminikler, antipiretikler ve/veya kortikosteroidler ile tedaviyi içerebilir. İnfüzyon sırasında alerjik reaksiyon gelişen hastalarda, yeniden uygulama sırasında dikkatli olunmalıdır. İnfüzyona ara verilmişse, tolere edilebilen artışlar ile daha yavaş bir hızda infüzyona tekrar başlanabilir. Semptomatik tedavi gereken vakalarda, antipiretikler ve/veya antihistaminikler ile profilaktik tedavi gelişebilecek reaksiyonları önleyebilir.

Şiddetli reaksiyon, etkisizlik veya etki kaybı durumlarında, hastalar antikor varlığı açısından test edilmelidir.

Bu tıbbi ürün yumurta proteinlerini eser miktarda içerebilir. Yumurtaya karşı bilinen alerjisi olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.3.).

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli vardır. Sebelipaz Alfa klinik programında, hastalar Sebelipaz Alfa'nın immünojenisite potansiyelini belirlemek için rutin olarak anti-sebelipaz alfa anti-ilaç antikorları (AİA'lar) için test edilmiştir. AİA test sonucu pozitif olan hastalar ayrıca inhibe edici antikor aktivitesi (NAb) için test edilmiştir. Klinik çalışmalarda bazı başlangıç sonrası zaman noktalarında inhibitör aktivite varlığı tespit edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Genel olarak, AİA/NAb gelişimi ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları veya suboptimal klinik yanıt arasındaki ilişki hakkında herhangi bir sonuca varılamamaktadır.

Klinik çalışmalarda, lipaz A, lizozomal asit [LIPA] ve Kolesterol 25-Hidroksilaz genlerinin allellerini etkileyen bir delesyon için homozigot olan 3 hasta, suboptimal klinik yanıt ile ilişkili inhibitör antikor aktivitesi geliştirmiştir. Bu hastalara ya tek başına ya da hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) veya kemik iliği transplantasyonu (KİT) ile kombinasyon halinde immünomodülatör tedavi uygulanmış, bu tedavi Sebelipaz Alfa'ya klinik yanıtta iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Bu tıbbi ürün, flakon başına, Dünya Sağlık Örgütü'nün bir erişkin için önerdiği günlük en fazla 2 g tuz alımının %1,7'sine eşdeğer 33 mg sodyum içerir. Ürün 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür infüzyon çözeltisi içinde uygulanır (Bkz. Bölüm 6.6.). Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Sebelipaz Alfa rekombinant bir insan proteini olduğundan, sitokrom P450 aracılı etkileşimler ya da diğer ilaç-ilaç etkileşimleri olası değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlarda, Sebelipaz Alfa'ya maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir veya sınırlı veri mevcuttur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda Sebelipaz Alfa'nın kullanımına ilişkin klinik veri mevcut değildir veya sınırlı veri mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu

göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3.). Sebelipaz Alfa'nın önlem olarak gebelik döneminde kullanılmaması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlar ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen veri bulunmamaktadır. Sebelipaz Alfa'nın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bebek için emzirmenin faydası ve anne için tedavinin faydası göz önüne alınarak emzirmenin kesilmesi veya Sebelipaz Alfa tedavisinin kesilmesi yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sebelipaz Alfa'nın fertilite üzerindeki etkilerine dair klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında fertilitenin bozulduğuna dair herhangi bir kanıt gösterilmemiştir. (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KANUMA®'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde az bir etkisi olabilir. Sebelipaz Alfa tedavisi alan hastalarda, araç veya makine kullanma becerisini etkileyebilecek baş dönmesi yan etkisi bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşağıda açıklanan veriler, 125 hastada 1 gün ila 60,5 aylık (5 yıl) tedavi süreleriyle iki haftada bir 0,35 mg/kg ile haftada bir 7,5 mg/kg arasında değişen dozlarda Sebelipaz Alfa maruziyetini yansıtmaktadır (bkz. Bölüm 5.1),

Klinik çalışmalara kayıtlı 106 çocuk ve erişkinden 102'si (%96,2), 33 aylık (6, 59 ay) ortanca maruziyet süresi boyunca Sebelipaz Alfa tedavisi almıştır. Klinik çalışmalara kaydolun 19 bebeğin ortanca maruziyet süresi 35,5 aydır (1 gün ila 60 ay).

Klinik çalışmalarda, hastaların %4'ünde görülen en ciddi advers reaksiyonlar, anafilaksi ile uyumlu bulgu ve belirtilerdir. Bulgu ve belirtiler: göğüs ağrısı, konjonktival hiperemi, dispne, hiperemi, göz kapağında ödem, rinore, şiddetli solunum sıkıntısı, taşikardi, takipne, irritabilite, ateş basması, kaşıntı, ürtiker, stridor, hipoksi, solukluk ve diyaredir.

Advers reaksiyonların özeti

Advers reaksiyonlar, klinik çalışmalarda Sebelipaz Alfa tedavisi alan infantlarda bildirilen advers reaksiyonlar ile çocuk ve erişkinlerde bildirilen advers reaksiyonlar olarak iki ayrı başlıkta verilmektedir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve MedDRA sıklık sıralamalarına göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sebelipaz Alfa tedavisi alan infantlarda bildirilen advers reaksiyonlar (N= 19 hasta)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Aşırı duyarlılık^a, anafilaktik reaksiyonlar^b

Göz hastalıkları:

Çok yaygın:

Göz kapağı ödemi

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın:

Taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın:

Solunum sıkıntısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:

Kusma, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:

Döküntü, makülopapüler döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:

Ateş, hipertermi

Araştırmalar

Çok yaygın:

İlacı özgü antikor varlığı, vücut sıcaklığında artış, oksijen satürasyonunda azalma, kan basıncında artış, kalp hızında artış, solunum hızında artış

^a Şunları içerebilir: iritabilite, ajitasyon, kusma, ürtiker, egzama, kaşıntı, solukluk ve ilacı aşırı duyarlılık

^b Klinik çalışmalarda tedavi edilen 3 infant hastada görülmüştür. "Anafilaktik reaksiyon" tercih edilen terimine ve anafilaksi ile tutarlı belirtileri/septomları tanımlamak için Sampson kriterlerinin uygulanmasına dayanır.

Sebelipaz Alfa tedavisi uygulanan çocuk ve erişkinlerde bildirilen advers reaksiyonlar (N= 106 hasta)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Aşırı duyarlılık^a

Yaygın:

Anafilaktik reaksiyon^b

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:
Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın:
Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın:
Hiperemi, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın:
Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:
Abdominal ağrı, diyare

Yaygın:
Abdominal distansiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:
Döküntü, papüler döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:
Yorgunluk, ateş

Yaygın:
Göğüs ağrısı, infüzyon yeri reaksiyonları^c

Araştırmalar

Yaygın:
Vücut sıcaklığında artış

^a Şunları içerebilir: üşüme, egzama, gırtlak ödemi, mide bulantısı, kaşıntı, ürtiker.

^b Klinik çalışmalarda tedavi edilen 2 infant hastada görülmüştür. “Anafilaktik reaksiyon” tercih edilen terimine ve anafilaksi ile tutarlı belirtileri/semptomları tanımlamak için Sampson kriterlerinin uygulanmasına dayanır

^c Şunları içerir: infüzyon yerinde ekstrasvazyon, infüzyon yerinde ağrı ve infüzyon yerinde ürtiker

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Aşırı duyarlılık

Klinik çalışmalarda, Sebelipaz Alfa ile tedavi edilen 149 infantın 3’ü (%16), 106 çocuk ve erişkin hastanın 2’si (%2) olmak üzere toplam 125 hastanın 5’inde (%4) Sebelipaz Alfa’ya karşı anafilaksi ile uyumlu ciddi bulgu ve belirtiler bildirilmiştir. Anafilaksi, 1. yıllık tedaviden sonraki infüzyon sırasında da ortaya çıkmıştır.

Klinik çalışmalarda, 19 infantın 13'ü (%68) ve 106 (%43) çocuk ve erişkinin 46'sı dahil olmak üzere, Sebelipaz Alfa ile tedavi edilen 125 (%47) hastadan 59'u en az 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamıştır (potansiyel aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tanımlamak için birlikte gruplanmış, valide edilmiş, ön tanımlı bir dizi terim kullanılarak seçilir). Aşırı duyarlılık ile uyumlu ya da ilişkili olabilecek iki veya daha fazla hastada ortaya çıkan bulgular ve belirtiler sınırlı olmamakla birlikte karın ağrısı, ajitasyon, bronkospazm, titreme, diyare, göz kapağı ödemi, egzama, yüz ödemi, hipertansiyon, iritabilite, larenks ödemi, dudak şişmesi, bulantı, ödem, solukluk, kaşıntı, ateş/vücut ısısında artış, döküntü, taşikardi, ürtiker ve kusmadır. Reaksiyonların büyük kısmı infüzyon sırasında ya da infüzyon tamamlandıktan sonraki 4 saat içerisinde ortaya çıkmıştır.

Geçici hiperlipidemi

Bilinen etki mekanizması ile uyumlu olarak tedavinin başlamasını takiben dolaşımdaki kolesterol ve trigliseridlerde asemptomatik artışlar gözlenmiştir. Bu artışlar genellikle ilk 2 ila 4 hafta içinde meydana gelmiş ve tedaviye 8 hafta daha devam edildiğinde düzelmiştir. Bölüm 5.1.'e bakınız.

İmmunojenisite

İmmunojenisite potansiyeli vardır (Bkz. Bölüm 4.4). Hastalar, Sebelipaz Alfa'ya karşı anti-ilaç antikoları (AİA) geliştirmişlerdir. Çocuklara ve erişkinlere kıyasla, infant popülasyonunda (10/19 hasta) AİA pozitifliğinde artış gözlenmiştir.

Klinik çalışmalara kaydedilen LAL Eksikliği olan 125 hasta arasında, 19/125 (%15) hastada, Sebelipaz Alfa ile tedaviye başladıktan sonra bazı zaman noktalarında anti-ilaç antikoları (AİA) testinin sonucu pozitif bulunmuştur (9 çocuk ve erişkin hasta ve 10 infant. LAL Eksikliği olan çocuk ve erişkin hastalar için, AİA pozitifliği geçici olmuş ve genellikle düşük AİA titreleri bildirilmiştir. 10 infantın tamamında AİA pozitifliğinin kalıcı olduğu ve 10 infanttan 3'ünde yüksek titreli AİA'ların kalıcılığı gözlenmiştir. Bu 19 hastanın 11'inde (%58), başlangıç sonrası bazı zaman noktalarında inhibe edici antikor aktivitesi (NAb) de görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, haftada bir kez 7,5 mg/kg'a kadar olan Sebelipaz Alfa dozları araştırılmıştır ve yüksek dozlardan sonra spesifik bulgular ve belirtiler bildirilmemiştir. Advers reaksiyonların yönetimi için Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.8.'e bakınız.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri, enzimler
ATC kodu: A16AB14

Lizozomal Asit Lipaz (LAL) eksikliği

LAL eksikliği, bireyleri infantil dönemden erişkinliğe kadar etkileyen, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden nadir bir hastalıktır. İnfantlarda görülen LAL eksikliği, birkaç haftada hızla ilerleyen ve yaşamın ilk 6 ayında genellikle ölümcül olan bir tıbbi acil durumdur. LAL eksikliği, genetik defekt nedeniyle lizozomal asit lipaz (LAL) enzim aktivitesinde belirgin azalma veya aktivite kaybı ile sonuçlanan, otozomal resesif kalıtmı bir lizozomal depo hastalığıdır.

Yetersiz LAL enzim aktivitesi, aralarında hepatositler ve makrofajlar da bulunan çeşitli hücre popülasyonlarında, organlarda ve organ sistemlerinde kolesteril esterlerin ve trigliseritlerin lizozomal birikimiyle sonuçlanır. Bu birikim karaciğerde hepatomegaliye, hepatik yağ içeriğinde artışa, kronik karaciğer hasarına işaret eden transaminaz yüksekliğine, fibrozis ve karaciğer sirozuna progresyona ve son dönem karaciğer hastalığının komplikasyonlarına yol açar. LAL eksikliğine bağlı dalak tutulumu; splenomegali, anemi ve trombositopeni ile sonuçlanır. Bağırsak duvarında lipit birikimi malabsorpsiyona ve büyüme geriliğine yol açar. Dislipidemi yaygın olup, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserid artışı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüşü, artan karaciğer yağ içeriği ve transaminaz yükselmeleri ile ilişkilidir. Karaciğer hastalığına ek olarak LAL eksikliği olan hastalarda, kardiyovasküler hastalık ve hızlanmış ateroskleroz riskinde artış görülür.

Etki mekanizması:

Sebelipaz Alfa, bir rekombinant insan lizozomal asit lipazıdır (rhLAL).

Sebelipaz Alfa, protein üzerinde eksprese olan glikanlar aracılığıyla hücre yüzey reseptörlerine bağlanır ve ardından lizozomlar içine alınır. Sebelipaz Alfa, kolesteril esterlerin ve trigliseridlerin serbest kolesterole, gliserole ve serbest yağ asitlerine lizozomal hidrolizini katalize eder. LAL enziminin replasmanı, karaciğer yağ içeriğinde ve transaminaz seviyelerinde azalma sağlar. Kolesteril esterleri ve trigliseridlerin lizozomlarda metabolize edilmesine bağlı olarak LDL-K, non-HDL-K ve trigliserid düzeylerinde azalma ve HDL-K düzeylerinde artış sağlar. Bağırsakta substrat birikiminin azalmasına bağlı olarak büyümede iyileşme görülür.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Klinik çalışmalar

LAL eksikliği olan infantlar

Çalışma LAL-CL03

LAL-CL03, doğrulanmış LAL eksikliği ve 6 aylıktan önce başlayan büyüme geriliği tanısı olan 24 aylıktan küçük 9 hastada Sebelipaz Alfa ile yapılan çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir çalışmadır. Hastalarda ayrıca hızla ilerleyen karaciğer hastalığı ve şiddetli hepatosplenomegali vardır. Dozlar uygulanmaya başlandığında hastaların ortanca yaşı 3 aydır (aralık = 1 ila 6 ay). Sebelipaz Alfa'ya ortanca maruz kalma süresi, hasta başına 55,5 aydır (aralık = 1 gün ila 60 ay). Hastalar ilk 2 hafta boyunca haftada bir 0,35 mg/kg ve ardından haftada bir 1 mg/kg Sebelipaz Alfa almıştır. 6 hasta için, haftada bir 1 mg/kg dozunda tedaviye başladıktan sonra 1 ay kadar erken dönemde ve 20 ay sonrasına kadar klinik yanıt doğrultusunda haftada bir kez 3 mg/kg'a doz artışı gerçekleştirilmiştir. Bu 6 hastadan ikisinde

doz, çalışma protokolünün izin verdiği şekilde, daha sonra haftada bir kez 5 mg/kg'a yükseltilmiştir.

Etkililik değerlendirmesi; Çalışma LAL-CL03'te 12. aya kadar hayatta kalan ve KANUMA® tedavisi alan hastaların, benzer klinik karakteristiklerin olduğu tarihsel kontrol grubuyla sağkalım açısından karşılaştırılmasına göre yapılmıştır. Tedavi alan 9 hastanın 6'sı 12 aydan daha uzun süre sağ kalmıştır (12 aylık sağkalım %67, %95 GA: %30 ila %93). Kırk sekiz aya kadar devam eden tedavide, ilave bir hasta 15. aylıkken ölmüştür. Tarihsel kontrol grubunda 21 hastadan hiçbiri 8 aydan daha uzun süre yaşamamıştır (12 aylık sağkalım %0, %95 GA: %0 ila %16).

Sebelipaz Alfa tedavisi, alanin aminotransferaz (ALT)/aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde (karaciğer yaralanmalarındaki azalmayı gösterir) ve kilo alımında iyileşmeler ile sonuçlanmıştır; iyileşmeler tedavinin ilk birkaç haftası içerisinde kaydedilmiş ve çalışmanın sonuna kadar devam etmiştir. Başlangıçtan 240. haftaya (60. ay) kadar ALT ve AST'de ortalama azalmalar sırasıyla -43,5 U/L ve -45,25 U/L'dir. Başlangıçtan 240. haftaya kadar yaşa göre ağırlık persentili %12,74'ten %43,17'ye iyileşmiş ve ortalama serum albümin düzeyleri 26,9 g/L'den 31,98 g/L'ye yükselmiştir. Dozun haftada bir 3 mg/kg'a yükseltilmesi, kilo alımı, lenfadenopati ve serum albümininde ek iyileşmeler ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışma LAL-CL08

Çalışma LAL-CL08, belirgin abdominal distansiyon ve hepatomegali, gelişme geriliği, pıhtılaşma bozukluğu, şiddetli anemi ve/veya hızlı ilerleyen LAL eksikliği olan bir kardeş dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, acil müdahale gerektiren, hızlı ilerleyen LAL eksikliği yönünde doğrulanmış teşhisi olan, 8 aylık veya daha küçük 10 infanтта yapılan çok merkezli, açık etiketli bir Sebelipaz Alfa çalışmasıdır.

İlk Sebelipaz Alfa infüzyonu tarihinde çalışma hastalarının ortanca yaşı 3 aydır (aralık: 0,5 ila 4 ay). Sekiz (%80) hasta çalışmayı tamamlamıştır. Ortanca maruz kalma süresi 34 aydır (aralık: 1 ila 37 ay). İki (%20) hasta, ölüm nedeniyle erken sonlandırmış olarak kabul edilmiştir. On hastanın tamamı haftada bir 1 mg/kg başlangıç dozunu almıştır. Dördüncü haftadan sonra hayatta kalan 9 hastanın her birinde doz, haftada bir 3 mg/kg'a yükseltilmiştir ve bu hastalardan 7'sinde doz, çalışma protokolüne göre izin verildiği şekilde, haftada bir 5 mg/kg kadar artırılmıştır. Bir hastada ise doz ayrıca haftada bir 7,5 mg/kg'a yükseltilmiştir. İki hastada, başarılı transplant prosedürlerinden sonra meydana gelen, izleyen bir doz azalımı olmuştur; bir hastaya bir KİT ve diğer bir hastaya bir HKHN uygulanmıştır. On iki, 18, 24 ve 36 aya kadar hayatta kalan hastaların yüzdeleri (%95 güven aralığı [GA]) sırasıyla %90 (%55,5, %99,7), %80 (%44,4, %97,5), %80 (sırasıyla %44,4, %97,5) ve %75 (%34,9, %96,8) olmuştur. Çalışma tamamlandığında iki hasta <36 aylıktır ve 36 aya kadar sağkalım analizinin dışında tutulmuştur. Genel çalışma popülasyonunda AST, gama glutamiltransferaz (GGT) ve toplam bilirubinde düşüşler ve serum albümininde artışlar gözlenmiş, başlangıçtan son değerlendirmeye kadar ortanca değişiklikler sırasıyla -34,5 U/L, -66,67 IU/L, -63,64 µmol/L ve 33,33 g/L olmuştur.

Boy ve kilo kademeli olarak artmıştır. Boya göre ağırlık (BGA) için Z-skorlarında başlangıca göre ortanca değişiklikler 4. haftaya kadar azalmıştır. Yirmi dördüncü haftadan başlayarak, tutarlı gelişmeler olmuştur. Yüz kırk dördüncü haftada, BGA için Z-skorlarındaki ortanca değişiklik (aralık) başlangıca göre 3,07 (-1, 5,3) bulunmuştur.

LAL eksikliği olan çocuklar ve erişkinler

Çalışma LAL-CL02

Çalışma LAL-CL02, LAL eksikliği olan 66 çocuk ve erişkin hastanın dahil edildiği çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Hastalar çift kör periyotta 20 hafta boyunca iki haftada bir kez 1 mg/kg (n= 36) dozunda KANUMA® tedavisi ya da plasebo (n= 30) olmak üzere iki kola randomize edilmiştir. Randomizasyon sırasında ortalama yaş 16,5 yıl olup 4-58 yaş aralığındadır. (%36'sı <12 yaş ve %71'i <18 yaş). Hastaların çalışmaya dahil edilebilmesi için ALT düzeylerinin normalin üst sınırının (ULN) $\geq 1,5$ katı olması gereklidir. Hastaların çoğunluğunun (%58) çalışma başlangıcında LDL kolesterol değeri >190 mg/dL'dir ve LDL kolesterol düzeyi >190 mg/dL olan hastaların %24'ü lipit düşürücü tedaviler kullanmaktadır. Çalışma başlangıcında karaciğer biyopsisi olan 32 hastanın tümünde fibrozis, %31'inde ise karaciğer sirozu bildirilmiştir. Siroz açısından patolojik kanıtı olan hastalar 4-21 yaş aralığındadır.

Sonlanım noktaları değerlendirilmesi: ALT normalizasyonu, LDL kolesterol seviyesinde azalma, non-HDL kolesterol seviyesinde azalma, AST normalizasyonu, trigliserid seviyesinde azalma, HDL kolesterol seviyesinde artış, multi-eko gradient eko manyetik rezonans görüntüleme (MEGE-MRG) ile değerlendirilen karaciğer yağ içeriğinde azalma ve morfometri ile ölçülen karaciğer yağlanmasında iyileşme.

Tablo 1'de gösterildiği üzere, çalışmanın 20 haftalık çift kör periyodu sona erdiğinde Sebelipaz Alfa ile tedavi edilen grupta, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, birden fazla sonlanım noktasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Ortalama ALT düzeyindeki mutlak azalma, Sebelipaz Alfa ile tedavi edilen grupta -57,9 U/L (-%53) iken plasebo grubunda -6,7 U/L (-%6) olmuştur.

Tablo 1: LAL-CL02'de primer ve sekonder etkililik sonlanım noktaları

Sonlanım noktası	KANUMA® (n=36)	Plasebo (n=30)	P değeri ^d
Primer sonlanım noktası			
ALT normalizasyonu ^a	%31	%7	0,0271
Sekonder sonlanım noktaları			
LDL kolesterol, başlangıçtan ortalama % değişiklik	-%28	-%6	<0,0001
non-HDL kolesterol, başlangıçtan ortalama % değişiklik	-%28	-%7	<0,0001
AST normalizasyonu ^b	%42	%3	0,0003
Trigliseridler, başlangıçtan ortalama % değişiklik	-%25	-%11	0,0375
HDL kolesterol, başlangıçtan ortalama % değişiklik	%20	-%0,3	<0,0001
Karaciğer yağ içeriği ^c , başlangıçtan ortalama % değişiklik	-%32	-%4	<0,0001

^a Yaşa ve cinsiyete bağlı olarak 34 U/L veya 43 U/L olarak tanımlanan normalizasyonu elde eden hastaların oranı.

^b Yaşa ve cinsiyete bağlı olarak 34-59 U/L olarak tanımlanan normalizasyonu elde eden hastaların oranı. Anormal bazal değerleri olan hastalarda değerlendirilmiştir (KANUMA® için n=36; plasebo için n=29).

^c MEGE-MRG incelemesi yapılan hastalarda değerlendirilmiştir (KANUMA® için n=32; plasebo için n=25).

^d Normalizasyon sonlanım noktaları p değerleri Fisher testi ile, diğer tüm sonlanım noktaları p değerleri Wilcoxon sıra toplamı testi ile hesaplanmıştır.

Eşleştirilmiş karaciğer biyopsileri, bir hasta alt grubunda (n=26) başlangıçta ve 20. haftada yapılmıştır. Biyopsi bulguları olan bu hastalardan KANUMA® ile tedavi edilenlerin %63'ünde (10/16) morfometri ile ölçüldüğünde karaciğer yağlanmasında iyileşme (en az \geq 5 azalma) görülürken, aynı oran plasebo hastalarında %40 (4/10) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Açık etiketli periyot

Çalışma LAL-CL02'ye katılan hastalar, çalışmanın açık etiketli dönemlerinde tedaviye devam etmeye uygun olmuşlardır. Altmış altı hasta iki haftada bir kez 1 mg/kg tedavi dozunda ilk açık etiketli periyota geçmiştir (130 haftaya kadar). Çift kör periyotta KANUMA® tedavisi alan hastalarda, tedavinin ilk 20 haftasında gözlenen ALT düzeylerindeki azalma açık etiketli periyotta da devam etmiştir, yine bu periyotta LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri dahil lipit parametrelerinde ek iyileşmeler görülmüştür. Açık etiketli periyotta 66 hastanın 12'sinde, klinik yanıtı dayanılarak iki haftada bir kez 3 mg/kg'a doz yükseltilmesi yapılmıştır.

Çift kör periyotta, plasebo alan hastaların serum transaminaz düzeylerinde persistan yükseklik görülmüş ve serum lipit düzeyleri anormal olarak seyretmiştir. Çift kör periyotta KANUMA® tedavisi alan hastalarda gözlemlenen tablo ile uyumlu olarak; çift kör periyotta plasebo alan ve açık etiketli periyotta KANUMA® tedavisine başlanan hastaların ALT düzeylerinde ve LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyleri dahil lipit parametrelerinde hızlı iyileşme görülmüştür.

Genel ortalama tedavi süresi 42,5 ay olmak üzere, 256 haftaya (5 yıl) kadar açık etiketli genişletilmiş tedavi süresi boyunca ALT seviyelerindeki ve lipit parametrelerindeki (LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol seviyeleri) iyileşmeler sürdürülmüştür.

Çalışma LAL-CL01/LAL-CL04

LAL eksikliği olan erişkin hastalar ile yürütülen ayrı bir açık etiketli çalışmada (LAL-CL01/LAL-CL04), serum transaminaz ve lipit düzeylerindeki iyileşmeler 260 haftalık tedavi süresince devam etmiştir. Dokuz hastadan sekizi, 4 haftalık tedaviden (haftada bir 0,35 mg/kg, haftada bir 1 mg/kg veya haftada bir 3 mg/kg) sonra LAL-CL01 Çalışmasından Çalışma LAL-CL04'e (iki haftada bir 1 mg/kg veya iki haftada bir 3 mg/kg) geçiş yapmış, 5 hastaya iki haftada bir 1 mg/kg dozu ve 3 hastaya iki haftada bir 3 mg/kg dozu uygulanmıştır. Hastaların Sebelipaz Alfa ile tedaviye ara verdiği dönemde, serum transaminazlarında ve LDL-kolesterolde artışlar ve HDL-kolesterolde düşüşler gözlenmiştir.

Çalışma LAL-CL06

LAL-CL06, LAL eksikliği olan 31 çocuk ve erişkin ile gerçekleştirilen çok merkezli, açık etiketli bir çalışmadır ve yaş, hastalık progresyonu, hematopoetik kök hücre veya karaciğer nakli ile önceden tedavi edilme, daha az yaygın hastalık belirtileri veya plasebo kontrollü bir çalışmaya katılmayı engelleyen hastalık özellikleri nedeniyle önceki klinik çalışmalar için uygun olmayan hastaları içermek üzere tasarlanmıştır. Çalışmada en az 4 hastanın, 2 ile 4 yaşları arasında olması planlanmıştır. Çalışma, 45 güne kadar bir tarama süresinden, 96 haftaya kadar bir tedavi süresinden ve 48 haftaya kadar uzatılmış bir tedavi süresinden (toplam 144 haftaya kadar tedavi) oluşmuştur. Sebelipaz Alfa'ya ortanca maruz kalma süresi 33 aydır (aralık: 14 ila 33,5 ay).

Otuz bir hastanın 28'i, 96 haftalık tedavi periyodunu tamamlamıştır (1 hasta 61. haftada onamın geri çekilmesi nedeniyle, 1 hasta 64. haftada gebelik nedeniyle ve 1 hasta 76. haftada ticari tedaviye geçiş nedeniyle tedaviyi bırakmıştır). 96 haftalık tedavi periyodunu tamamlayan 28 hastadan 25'i, uzatılmış tedavi süresi boyunca Sebelipaz Alfa ile tedavi görmeye devam etmiştir. Otuz bir hastanın tümü, Sebelipaz Alfa'yı iki hafta bir 1 mg/kg başlangıç dozunda almıştır. Otuz bir hastadan 13'ünde doz, çalışma protokolünün izin verdiği şekilde artırılmıştır. Bu 13 hastadan 11'inde başlangıç dozu iki haftada bir 1 mg/kg'dan iki haftada bir 3 mg/kg'a yükseltilmiştir ve bu hastalardan 4'ünde doz haftada bir 3 mg/kg'a yükseltilmiştir.

Serum transaminazlar (ALT/AST), başlangıçta hastaların yaklaşık %75'inde yüksektir ve hastaların yaklaşık yarısında $>1,5 \times \text{ULN}$ seviyelerindedir. ALT ve AST'deki düşüşler 4. haftada belirgin olmuş ve Sebelipaz Alfa ile uzun süreli tedavi sırasında devam etmiştir, başlangıçtan 144. haftaya kadar ortalama değişiklikler sırasıyla -40,3 U/L (-% 32,) ve -42,2 U/L (%34,2) olmuştur.

Tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra (4. hafta) toplam kolesterol, non-HDL-K ve LDL-K'de geçici artışlar gözlenmiş ve daha sonra bir sonraki değerlendirme olan 8. haftada seviyeler başlangıçtaki değerlerin altına düşmüştür. Bu gözlem, biriken lipit substratlarının etkilenen dokulardan mobilizasyonu ile tutarlıdır ve Sebelipaz Alfa ile ilgili önceki klinik çalışmalarda gözlenmiştir. Sebelipaz Alfa ile devam eden uzun süreli tedavi, serum lipit profilinde bir iyileşme sağlamış, LDL-K, trigliseritler ve non-HDL-K değerlerinde başlangıçtan 144. haftaya kadar sırasıyla -54,2 mg/dL, -47,5 mg/dL ve -63,7 mg/dL'lik ortalama değişiklikler ve sırasıyla -%31,2, -%19,1 ve -%30,3'lük ortalama yüzde değişiklikleri ölçülmüştür. Başlangıçtan 144. haftaya 10,2 mg/dL'lik bir ortalama artış ve %39,7'lik bir ortalama yüzde artış ile HDL-K seviyelerinde bir artış gözlenmiştir.

Çocuklarda ve erişkin popülasyonda karaciğer biyopsisi verileri

Karaciğer biyopsisi, örnekleme değişkenliği, invazif bir tekniğin potansiyel komplikasyonları ve sübjektif puanlama gibi sınırlamalara rağmen, karaciğer hastalığı aktivitesinin ve fibrozun histolojik değerlendirmesi için kabul edilen standarttır.

Çalışma LAL-CL02 ve LAL CL06'ya kayıtlı 59 hastadan alınan karaciğer biyopsileri, değerlendirme zaman noktası ve tedavi atamasına körleştirilmiş merkezi bir tesiste bağımsız bir patolog tarafından değerlendirilmiştir. Tüm biyopsiler, Ishak Fibroz Skoru, portal enflamasyon, lobüler enflamasyon, makroveziküler steatoz ve mikroveziküler steatoz gibi histolojik özellikler için yarı kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Steatoz yüzdesini, fibrojenik hücreleri, kollajen ve makrofajları ölçmek için bilgisayar destekli morfolometri kullanılmıştır.

Başlangıçta 59 hasta ve 12. ayda (yani Sebelipaz Alfa'ya 12 ay maruz kaldıktan sonra) 38 hastada karaciğer biyopsileri, Ishak Fibroz Skorları ile değerlendirilebilir olmuştur. Hem başlangıçta hem de 12. ayda Ishak skorlarına sahip 36 hasta olmuştur.

Başlangıçta, 59 hastadan 3'ünde (%5) Ishak skoru 0 (fibroz yok) ve 15 (%25) hastanın Ishak skoru 6 olarak yerleşik veya ilerlemiş sirozu göstermiştir. Ishak skorları, 12. ayda iyileşme göstermiş, 38 hastanın 9'unda (%24) Ishak skoru 0 ve 7 hastanın (%18) Ishak skoru 6 olmuştur. 12. ayda genel olarak, 36 hastanın 31'inde (%86,1) Ishak skorlarında iyileşme gerçekleşmiş ya da ilerleme olmamıştır. Evre 2'den evre 0'a, evre 3'ten evre 1 ve 0'a, evre 5'ten evre 0'a (>3 puan azalma) ve evre 6'dan evre 4 ve 3'e değişiklikler dahil olmak üzere Ishak skorlarında başlangıçtan 12. aya ≥ 2 puanlık azalma olan 10 hasta (%28) söz konusu olmuştur. Genel olarak bakıldığında, Ishak evre puanlarında ≥ 2 puan azalma olan bu 10 hasta,

aynı zaman periyodu içinde ALT, LDL-K, HDL-K ve non-HDL-K seviyelerinde azalma gibi çalışma ile ilgili diğer değerlendirmelerde de önemli gelişmeler kaydetmiştir.

Uygunluk kriterlerine dayalı olarak, Çalışma LAL CL06'daki hastaların, başlangıçta daha fazla ilerlemiş karaciğer hastalığı olması nedeniyle, Çalışma LAL CL02'deki hastalardan genel olarak daha fazla siroz ve tedaviye direnç gösteren hastalığa sahip olması beklenmiştir. Çalışma LAL-CL02 ve LAL CL06'daki karaciğer biyopsisi bulguları birbiriyle uyumlu bulunmuştur. Başlangıçta, her iki çalışmada da, altta yatan hastalıktan beklendiği gibi, 59 hastadan skoru 4 (ölçek 0-4; 4 şiddetli olarak ve >% 66 hepatosit tutulumu/replasmanına eşdeğer olarak tanımlanır) olan 45 hasta (% 76) dahil olmak üzere, hastaların çoğunda (59 hastanın 57'si,% 97) mikroveziküler steatoz vardır. Onikinci ayda, şiddetli mikroveziküler steatozlu hastaların yüzdesi azalmış olup 38 hastanın 17'sinde (%45) >% 66 hepatosit tutulumu/replasmanı (skor 4) mevcuttur.

Pediyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda Sebelipaz Alfa tedavisi alan 125 hastanın 88'i (%70) ilk doz alındığında pediyatrik ve adolesan yaş aralığındadır (1 aydan 18 yaşa kadar). Güncel mevcut veriler Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1'de verilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sebelipaz Alfa'nın çocuk ve erişkinlerdeki farmakokinetik özellikleri, 4 klinik çalışma LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 ve LAL-CL06 ile LAL eksikliği olan 102 hastanın popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Klinik çalışmalardan Sebelipaz Alfa için öngörülen farmakokinetik ve maruziyet parametreleri, Tablo 2'de yaş grubuna göre sunulmuştur.

Tablo 2: Yaş Grubuna Göre LAL Eksikliği Olan Hastalarda Tekrarlanan 1 mg/kg Sebelipaz Alfa Uygulamasının Ardından Ortalama (SS) Öngörülen Farmakokinetik ve Maruziyet Parametreleri

Parametre	<4 yaş (N= 5)	4 ila 11 yaş (N= 32)	12 ila 17 yaş (N= 34)	≥18 yaş (N= 31)
KL (L/saat)	17,2 (7,07)	22,8 (11,2)	32,7 (10,8)	37,6 (13,8)
Q (L/saat)	1,96 (0,963)	1,41 (0,633)	1,61 (0,551)	1,54 (0,594)
Vs (L)	2,06 (1,22)	2,72 (1,43)	4,06 (2,01)	6,01 (5,43)
Vss (L)	6,13 (1,22)	6,79 (1,43)	8,13 (2,01)	10,1 (5,43)
t _{½β} (saat)	1,88 (0,69)	2,71 (1,63)	2,18 (1,28)	2,24 (1,05)
EAA _{ss} (ng × saat/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{maks,ss} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Not: Tahminler, LAL CL02, LAL-CL03, LAL CL04 ve LAL CL06 Çalışmalarından elde edilen verilerden türetilmiştir.

EAA_{ss}= kararlı durumda serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan; KL= klerens; C_{maks, ss}= kararlı durum koşulları altında gözlemlenen maksimum serum konsantrasyonu; PK= farmakokinetik (özellikler); Q= periferik klerens; t_{½β}= terminal eliminasyon yarı ömrü; Vs= merkezi dağılım hacmi; kararlı durumda dağılım hacmi

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum:

Yüksek maruziyetlerde sınırlı veriler nedeniyle Sebelipaz Alfa farmakokinetiğinin doğrusallığı hakkında herhangi bir sonuç çıkarılamamaktadır. İki haftada bir 1 mg/kg veya

3 mg/kg doz uygulamalarını takiben ilaç birikimi gözlenmemekte, diğer yandan, haftada bir 3 mg/kg'da ilaç birikimi gözlemleri sınırlı sayıda hastaya dayanmaktadır. Nispeten hızlı ilaç klerensine bağlı olarak, haftada bir doz uygulanmasını takiben birikme beklenmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Sebelipaz Alfa'nın popülasyon farmakokinetiği modelinin eşdeğişkenli analizinde; yaş, cinsiyet ve enzim maturasyonunun KL (ilaç klerensi) ve V_s (merkezi dağılım hacmi) değerleri üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanı KL üzerinde önemli eşdeğişkenlerdir.

Geriyatrik popülasyon:

Sebelipaz Alfa, 65 yaş ve üzeri hastalarda araştırılmamıştır.

İrk:

Beyaz ırk haricindeki etnik gruplarda Sebelipaz Alfa'nın farmakokinetiği hakkında sınırlı bilgi mevcuttur.

Böbrek yetmezliği:

Sebelipaz Alfa'nın böbreklerden eliminasyonunun klerens açısından minör bir yol olduğu kabul edilmektedir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda veri eksikliği bulunmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Sebelipaz Alfa bir proteindir ve peptid hidrolizi ile metabolize olması beklenmektedir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğunun Sebelipaz Alfa'nın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri eksikliği bulunmaktadır.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite gelişme potansiyeli vardır (Bkz. Bölüm 4.8).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, sıçanlarda ve maymunlardaki tekrarlı doz toksisitesi veya sıçanlarda ve tavşanlardaki fertilitate, embriyo-fetal ve perinatal ve postnatal gelişimden oluşan konvansiyonel çalışmalara dayanılarak, insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır. Genç sinomolgus maymunlarındaki kronik toksisite çalışmaları, infantlarda önerilen dozun 3 katına ve erişkinlerde/çocuklarda önerilen dozun 10 katına kadar olan dozlarda herhangi bir toksisite göstermemiştir. Önerilen erişkin/çocuk dozunun en az 10 katına kadar olan dozlardaki sıçan ve tavşan embriyo-fetal gelişim çalışmalarında ya da önerilen erişkin/çocuk dozunun 10 katına kadar olan dozlardaki sıçan fertilitesi ve peri-postnatal gelişim çalışmalarında herhangi bir advers bulgu gözlenmemiştir.

Sebelipaz Alfa'nın, mutajenik ve karsinojenik potansiyelini değerlendiren çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat

Sitrik asit monohidrat
İnsan serum albümini (İnsan serumundan elde edilmiştir)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 24 ay

Seyreltikten sonra: 2°C ila 8°C'de 24 saate kadar ve 25°C'nin altında 12 saate kadar kullanımda kimyasal ve fiziksel stabilite gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde kullanım öncesi saklama süresi ve koşullar kullanan kişinin sorumluluğundadır. Normal şartlar altında, seyreltmenin kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleştirildiği durumlarda, 2°C-8°C arasında 24 saati veya 25°C'nin altında 12 saati geçmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.
Dondurmayınız. Çalkalamayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3.'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir silikonize bütül kauçuk tıpa ve alüminyum contası olan, plastik flip-off kapaklı berrak cam (Tip I) flakon içinde 10 ml konsantre çözelti olarak temin edilmektedir.

Ambalaj büyüklüğü: Bir flakon

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Her bir KANUMA® flakonu sadece tek kullanımlıktır. KANUMA® aseptik teknik kullanılarak 9 mg/ml sodyum klorür (%0,9) infüzyon çözeltisi ile seyreltilmelidir.

Seyreltilen çözelti, filtrenin tıkanmasını önlemek için 4,5 cm²'den daha geniş yüzey alanına sahip, protein bağlama oranı düşük 0,2 µm'lik iç filtresi olan düşük protein bağlama özellikli infüzyon seti kullanılarak hastalara uygulanmalıdır.

Sebelipaz Alfa infüzyonunun hazırlanışı

KANUMA[®], aşağıdaki adımlara göre hazırlanmalı ve kullanılmalıdır. Aseptik teknik kullanılmalıdır.

- İnfüzyon için seyreltilecek flakon sayısı, hastanın vücut ağırlığına ve reçete edilen doza göre belirlenmelidir.
- Çözeltide Sebelipaz Alfa protein partiküllerinin oluşma potansiyelini en aza indirmek için, kullanıma hazırlamadan önce KANUMA[®] flakonlarının 15°C ila 25°C arasındaki bir sıcaklığa gelmesinin beklenmesi önerilir. Flakonlar, infüzyon için seyreltilmeden önce buzdolabı dışında 24 saatten fazla bırakılmamalıdır. Flakonlar dondurulmamalı, ısıtılmamalı ya da mikrodalgaya koyulmamalıdır ve ışıktan korunmalıdır.
- Flakonlar çalkalanmamalıdır. Seyreltme öncesinde, flakonların içindeki çözelti görsel olarak incelenmelidir; çözelti berrak ila hafif opalesan, renksiz ila hafif renkli (sarı) olmalıdır. Ürünün protein içerikli yapısı nedeniyle flakon içindeki çözeltide hafif flokülasyon (örn: ince, yarı saydam lifler) görülebilir ve kullanım için uygundur.
- Çözelti bulanıksa veya yabancı partikül varsa çözelti kullanılmamalıdır.
- Her bir flakondan 10 ml'ye kadar çözelti yavaşça çekilmeli ve 9 mg/ml sodyum klorür (%0,9) infüzyon çözeltisi ile seyreltilmelidir. Vücut ağırlığı aralığına göre önerilen toplam infüzyon hacimleri için Tablo 3'e bakınız. Bu çözelti hafifçe karıştırılmalıdır ve çalkalanmamalıdır.

Tablo 3: Önerilen infüzyon hacimleri*

Vücut ağırlık aralığı (kg)	1 mg/kg doz	3 mg/kg doz**	5 mg/kg doz***
	Toplam infüzyon hacmi (ml)	Toplam infüzyon hacmi (ml)	Toplam infüzyon hacmi (ml)
1-10	10	25	50
11-24	25	50	150
25-49	50	100	250
50-99	100	250	500
100-120	250	500	600

* İnfüzyon hacmi reçete edilen doza bağlı olmalıdır ve Sebelipaz Alfa konsantrasyonu 0,1-1,5 mg/ml olacak biçimde hazırlanmalıdır.

** 1 mg/kg dozla optimal klinik yanıtı ulaşamayan hastalar içindir.

*** Yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkan ve 3 mg/kg'lık bir dozla optimal klinik yanıtı ulaşamayan LAL Eksikliği olan hastalar içindir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Alexion İlaç Ticaret Ltd. Şti.

İçerenköy Mahallesi Umut Sk.

Quick Tower Sitesi No: 10-12/73

Ataşehir/İstanbul

Tel: + (90) 216 251 70 00

Faks: + (90) 216 251 70 99

8. RUHSAT NUMARASI

2023/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.02.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ