

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KANUMA 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 2 mg di sebelipasi alfa*.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene 20 mg di sebelipasi alfa.

* prodotta dall'albume d'uovo di *Gallus* transgenico mediante tecnologia del DNA ricombinante (rDNA).

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 33 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione da trasparente a lievemente opalescente, da incolore a lievemente colorata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KANUMA è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti di tutte le età affetti da deficit della lipasi acida lisosomiale (LAL).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con KANUMA deve essere supervisionato da un operatore sanitario esperto nella gestione di pazienti affetti da deficit della LAL, altri disturbi metabolici o epatopatie croniche. KANUMA deve essere somministrato da un operatore sanitario adeguatamente preparato, in grado di gestire emergenze mediche.

Posologia

È importante iniziare il trattamento il prima possibile dopo la diagnosi di deficit della LAL.

Per le istruzioni sulle misure preventive e di monitoraggio delle reazioni di ipersensibilità, vedere il paragrafo 4.4. In seguito al verificarsi di una reazione di ipersensibilità, deve essere valutato un pre-trattamento adeguato in base allo standard di cura (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con deficit della LAL in rapida progressione che si manifesta nei primi 6 mesi di vita

La dose iniziale raccomandata nei neonati (età < 6 mesi) che presentano un deficit della LAL in rapida progressione è di 1 mg/kg o di 3 mg/kg, da somministrare mediante infusione endovenosa una volta alla settimana, in funzione dello stato clinico del paziente. Una dose iniziale superiore a 3 mg/kg deve essere considerata in base alla severità e alla rapida progressione della malattia.

Incrementi graduali della dose devono essere valutati in funzione della risposta subottimale dei parametri clinici e biochimici, tra cui ad esempio crescita scarsa (specialmente della circonferenza del braccio, MUAC), peggioramento dei marcatori biochimici (p. es. transaminasi epatiche, ferritina, proteina C reattiva e parametri della coagulazione), organomegalia persistente o in peggioramento, aumento della frequenza di infezioni concomitanti e peggioramento persistente di altri sintomi (p. es. sintomi gastrointestinali):

- in presenza di una risposta clinica subottimale, si deve valutare di aumentare la dose a 3 mg/kg
- in presenza di una risposta clinica subottimale persistente, si deve valutare di aumentare ulteriormente la dose fino a 5 mg/kg.

Ulteriori aggiustamenti della dose, come riduzioni della dose o estensione dell'intervallo di somministrazione, possono essere attuati su base individuale in funzione del raggiungimento e del mantenimento degli obiettivi terapeutici. Gli studi clinici hanno valutato dosi comprese tra 0,35 e 5 mg/kg una volta alla settimana, con un paziente trattato a una dose più alta, pari a 7,5 mg/kg una volta alla settimana. Non sono state studiate dosi superiori a 7,5 mg/kg.

Pazienti pediatrici e adulti con deficit della LAL

La dose raccomandata in bambini e adulti con deficit della LAL che non mostrano una progressione rapida prima dei 6 mesi di vita è di 1 mg/kg, da somministrare mediante infusione endovenosa a settimane alterne. Si deve valutare l'incremento graduale della dose a 3 mg/kg a settimane alterne in funzione della risposta subottimale dei parametri clinici e biochimici, tra cui ad esempio crescita scarsa persistente o peggioramento dei marcatori biochimici (p. es. parametri di lesione epatica (ALT, AST), parametri del metabolismo lipidico (TC, LDL-c, HDL-c, TG), organomegalia persistente o in peggioramento e peggioramento persistente di altri sintomi (p. es. sintomi gastrointestinali).

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale

Sulla base delle attuali conoscenze della farmacocinetica e della farmacodinamica di sebelipasi alfa, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è raccomandato un aggiustamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Sulla base delle attuali conoscenze della farmacocinetica e della farmacodinamica di sebelipasi alfa, nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è raccomandato un aggiustamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana (età ≥ 65 anni)

La sicurezza e l'efficacia di sebelipasi alfa in pazienti sopra i 65 anni di età non sono state valutate e non è possibile raccomandare regimi posologici alternativi per questi pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti sovrappeso

La sicurezza e l'efficacia di sebelipasi alfa in pazienti sovrappeso non sono state valutate in modo esaustivo e al momento non è pertanto possibile raccomandare regimi posologici alternativi per questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La somministrazione di sebelipasi alfa ai neonati con insufficienza multiorgano confermata è lasciata alla discrezione del medico curante.

Modo di somministrazione

KANUMA è unicamente per uso endovenoso (e.v.).

Il volume di infusione totale deve essere somministrato nell'arco di circa 2 ore. Una volta stabilita la tollerabilità per i pazienti che ricevono la dose di 1 mg/kg si può valutare l'infusione di un'ora. (Per i volumi di infusione raccomandati, vedere paragrafo 6.6). Il periodo di infusione può essere aumentato in caso di aumento della dose.

KANUMA deve essere somministrato attraverso un filtro da 0,2 µm (vedere paragrafo 6.6).

Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità potenzialmente letale (reazione anafilattica) al principio attivo, laddove i tentativi di ri-somministrazione non diano esito positivo, oppure all'uovo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi

Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi, sono state riferite in pazienti trattati con sebelipasi alfa; vedere paragrafo 4.8. Pertanto, durante la somministrazione di sebelipasi alfa deve essere prontamente disponibile un supporto medico adeguato. Qualora si manifestassero reazioni gravi, l'infusione di sebelipasi alfa deve essere interrotta immediatamente e si deve istituire un trattamento medico appropriato. Dopo una reazione grave si devono valutare rischi e benefici della ri-somministrazione di sebelipasi alfa.

Dopo la prima infusione di sebelipasi alfa, compresa la prima infusione dopo un aumento della dose, i pazienti devono essere posti sotto osservazione per 1 ora al fine di monitorare eventuali segni o sintomi di anafilassi o di una grave reazione di ipersensibilità.

La gestione delle reazioni di ipersensibilità può includere la sospensione temporanea dell'infusione, la riduzione della velocità di infusione e/o il trattamento con antistaminici, antipiretici e/o corticosteroidi. Nei pazienti che hanno manifestato reazioni allergiche durante l'infusione, la ri-somministrazione richiede una certa cautela. Se interrotta, l'infusione può essere ripresa a una velocità inferiore, attuando incrementi secondo la tollerabilità del paziente. Il pre-trattamento con antipiretici e/o antistaminici potrebbe evitare reazioni successive nei casi che hanno richiesto il trattamento sintomatico.

In caso di gravi reazioni da infusione e in caso di assenza o perdita dell'effetto, i pazienti devono essere sottoposti a test per rilevare la presenza di anticorpi.

Questo medicinale potrebbe contenere tracce di proteine dell'uovo. I pazienti con nota allergia all'uovo sono stati esclusi dagli studi clinici (vedere paragrafo 4.3).

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste la possibilità che si sviluppi immunogenicità. Negli studi clinici su sebelipasi alfa, i pazienti sono stati sottoposti regolarmente a test per rilevare la

presenza di anticorpi anti-farmaco (*Anti-Drug Antibody*, ADA), per determinare il potenziale di immunogenicità di sebelipasi alfa. I pazienti che sono risultati positivi per gli ADA sono stati sottoposti anche a test per stabilire l'attività inibitoria degli anticorpi. Negli studi clinici è stata rilevata la presenza di attività inibitoria in alcuni momenti di valutazione successivi al basale (vedere paragrafo 4.8). Complessivamente, non si possono trarre conclusioni sulla relazione tra lo sviluppo di ADA/Nab e le reazioni di ipersensibilità o la risposta clinica subottimale associate.

Negli studi clinici, 3 pazienti con delezione omozigote che interessava entrambi gli alleli dei geni che codificano per gli enzimi lipasi A, lipasi acida lisosomiale [LIPA] e colesterolo 25-idrossilasi hanno sviluppato un'attività inibitoria degli anticorpi associata a una risposta clinica subottimale. Questi pazienti sono stati sottoposti a terapia immunomodulatoria, da sola o associata a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) o trapianto di midollo osseo (TMO), che hanno portato a un miglioramento della risposta clinica a sebelipasi alfa.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 33 mg di sodio per flaconcino equivalente all'1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. È somministrato in una soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (vedere paragrafo 6.6). Questo dato deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che devono seguire una dieta povera di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Trattandosi di una proteina umana ricombinante, è improbabile che sebelipasi alfa mostri interazioni farmaco-farmaco mediate dal citocromo P450 o di altro tipo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sebelipasi alfa in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di sebelipasi alfa durante la gravidanza.

Allattamento

Non esistono dati derivanti da studi condotti su donne in allattamento. Non è noto se sebelipasi alfa sia escreta nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con sebelipasi alfa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici relativi agli effetti di sebelipasi alfa sulla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno mostrato evidenze di compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

KANUMA potrebbe alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tra gli eventi avversi riferiti con l'uso di sebelipasi alfa vi sono i capogiri, che potrebbero pregiudicare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati riportati di seguito illustrano l'esposizione a sebelipasi alfa di 125 pazienti a dosi comprese tra 0,35 mg/kg a settimane alterne e 7,5 mg/kg una volta alla settimana negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1), con una durata del trattamento compresa tra 1 giorno e 60,5 mesi (5 anni).

Dei 106 bambini e adulti arruolati negli studi clinici, 102 (96,2%) hanno ricevuto sebelipasi alfa a un regime posologico di 1 mg/kg a settimane alterne, per una durata mediana dell'esposizione di 33 mesi (6-59 mesi). La durata mediana dell'esposizione per i 19 neonati arruolati negli studi clinici è stata di 35,5 mesi (da 1 giorno a 60 mesi).

Le reazioni avverse più gravi manifestate dal 4% dei pazienti negli studi clinici sono state segni e sintomi coerenti con l'anafilassi. I segni e i sintomi hanno incluso fastidio al torace, iperemia congiuntivale, dispnea, iperemia, edema delle palpebre, rinorrea, sofferenza respiratoria severa, tachicardia, tachipnea, irritabilità, rossore, prurito, orticaria, stridore, ipossia, pallore e diarrea.

Tabella delle reazioni avverse

I dati riportati nella Tabella 1 illustrano le reazioni avverse riferite in neonati trattati con sebelipasi alfa negli studi clinici. I dati riportati nella Tabella 2 illustrano le reazioni avverse riferite in bambini e adulti trattati con sebelipasi alfa negli studi clinici.

Le reazioni avverse sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e alla frequenza. La frequenza è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse riferite in neonati trattati con sebelipasi alfa (N = 19 pazienti)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA preferito	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^a Reazione anafilattica ^b	Molto comune
Patologie dell'occhio	Edema delle palpebre	Molto comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sofferenza respiratoria	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Vomito Diarrea	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Eruzione cutanea maculo-papulare	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Ipertermia	Molto comune
Esami diagnostici	Anticorpi farmaco-specifici positivi Temperatura corporea aumentata Saturazione di ossigeno diminuita Pressione arteriosa aumentata Frequenza cardiaca aumentata Frequenza respiratoria aumentata	Molto comune

^a Può includere: irritabilità, agitazione, vomito, orticaria, eczema, prurito, pallore e ipersensibilità a farmaci

^b Ha interessato 3 neonati trattati nel corso degli studi clinici. Sulla base del termine preferito "reazione anafilattica" e dell'applicazione dei criteri di Sampson per identificare segni/sintomi coerenti con anafilassi.

Tabella 2. Reazioni avverse riferite in bambini e adulti trattati con sebelipasi alfa (N = 106 pazienti)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine MedDRA preferito	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^b	Molto comune
	Reazione anafilattica ^a	Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Molto comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Patologie vascolari	Iperemia Ipotensione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale Diarrea	Molto comune
	Distensione dell'addome	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Eruzione cutanea papulare	Comune
	Stanchezza Piressia	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fastidio al torace Reazione in sede di infusione ^c	Comune
Esami diagnostici	Temperatura corporea aumentata	Comune

^a Ha interessato 2 pazienti trattati nel corso degli studi clinici. Sulla base del termine preferito "reazione anafilattica" e dell'applicazione dei criteri di Sampson per identificare segni/sintomi coerenti con anafilassi.

^b Può includere: brividi, eczema, edema della laringe, nausea, prurito, orticaria.

^c Include: stravasamento in sede di infusione, dolore in sede di infusione e orticaria in sede di infusione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Cinque pazienti su 125 (4%) trattati con sebelipasi alfa negli studi clinici, compresi 3 dei 19 neonati (16%) e 2 dei 106 bambini e adulti (2%), hanno manifestato segni e sintomi gravi coerenti con anafilassi a sebelipasi alfa. L'anafilassi si è manifestata durante l'infusione e fino a 1 anno dopo l'inizio del trattamento.

Negli studi clinici 59 dei 125 (47%) pazienti trattati con sebelipasi alfa, tra cui 13 neonati su 19 (68%) e 46 su 106 (43%) bambini e adulti, hanno manifestato almeno una reazione di ipersensibilità (selezionata utilizzando una serie di termini predefinita e validata raggruppati per identificare potenziali reazioni di ipersensibilità). Segni e sintomi coerenti o possibilmente correlati con una reazione di ipersensibilità, che si sono manifestati in due o più pazienti, hanno incluso (a titolo esemplificativo e non esaustivo) dolore addominale, agitazione, broncospasmo, brividi, diarrea, edema delle palpebre, eczema, edema della faccia, ipertensione, irritabilità, edema della laringe, tumefazione del labbro, nausea, edema, pallore, prurito, piressia/temperatura corporea aumentata, eruzione cutanea, tachicardia, orticaria e vomito. La maggior parte delle reazioni si è manifestata durante l'infusione o entro 4 ore dal suo completamento.

Iperlipidemia transitoria

Coerentemente con il suo meccanismo d'azione noto, dopo l'inizio del trattamento sono stati osservati aumenti asintomatici di colesterolo e trigliceridi in circolo. Tali incrementi si sono generalmente verificati nelle prime 2-4 settimane e sono migliorati nelle 8 ulteriori settimane di trattamento. Vedere paragrafo 5.1.

Immunogenicità

Esiste la possibilità di immunogenicità (vedere paragrafo 4.4). I pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) diretti contro sebelipasi alfa. Rispetto a bambini e adulti, nella popolazione di neonati è stata osservata una maggiore occorrenza di positività agli ADA (10 pazienti su 19).

Tra i 125 pazienti con deficit della LAL arruolati negli studi clinici, 19 pazienti su 125 (15,0%) sono risultati positivi al test per rilevare anticorpi anti-farmaco (ADA) durante un momento di valutazione successivo all'avvio del trattamento con sebelipasi alfa (9 bambini e adulti e 10 neonati). Nei bambini e negli adulti con deficit della LAL, la positività agli ADA è risultata transitoria e in linea generale sono stati riferiti bassi titoli di ADA. Una persistenza della positività agli ADA è stata osservata in tutti i 10 neonati e una persistenza di titoli di ADA elevati è stata osservata in 3 neonati su 10. Tra questi 19 pazienti, 11 (58%) hanno fatto registrare anche la presenza di attività inibitoria degli anticorpi (NAb) durante un momento di valutazione post-basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state analizzate dosi di sebelipasi alfa fino a 7,5 mg/kg una volta alla settimana e non sono stati identificati segni o sintomi specifici dopo la somministrazione delle dosi più elevate. Per la gestione delle reazioni avverse, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, enzimi; codice ATC: A16AB14

Il deficit della lipasi acida lisosomiale (LAL)

Il deficit della LAL è una malattia rara che è associata a una morbilità e mortalità significative e che colpisce dall'infanzia all'età adulta. Il deficit della LAL che si rileva nei neonati rappresenta un'emergenza medica, con rapida progressione della malattia nell'arco di settimane ed è generalmente letale nei primi 6 mesi di vita. Il deficit della LAL è una patologia autosomica recessiva da accumulo lisosomiale caratterizzata da un difetto genetico che determina una marcata riduzione o una perdita dell'attività dell'enzima lipasi acida lisosomiale (LAL).

La ridotta attività dell'enzima LAL provoca l'accumulo lisosomiale di colesteril esteri e trigliceridi in un'ampia gamma di popolazioni cellulari, organi e apparati, tra cui epatociti e macrofagi. Nel fegato, questo accumulo determina epatomegalia, aumento del contenuto di grasso epatico, aumento delle transaminasi indicante un danno epatico cronico e progressione in fibrosi, cirrosi e complicanze dell'epatopatia allo stadio terminale. Nella milza, il deficit della LAL provoca splenomegalia, anemia e trombocitopenia. L'accumulo di lipidi nella parete intestinale determina malassorbimento e deficit di crescita. La dislipidemia è comune, con livelli elevati di colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) e trigliceridi e bassi livelli di colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (C-HDL), che si associano a un aumento del contenuto di grasso epatico e a incrementi delle transaminasi. Oltre all'epatopatia, i pazienti con deficit della LAL sono a maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e aterosclerosi accelerata.

Meccanismo d'azione

Sebelipasi alfa è una lipasi acida lisosomiale umana ricombinante (rhLAL).

Sebelipasi alfa si lega ai recettori della superficie cellulare mediante i glicani espressi sulla proteina e viene in seguito internalizzata nei lisosomi. Sebelipasi alfa catalizza l'idrolisi lisosomiale di colesteril esteri e trigliceridi in colesterolo libero, glicerolo e acidi grassi liberi. La terapia sostitutiva dell'attività dell'enzima LAL determina riduzioni del contenuto di grasso epatico e delle transaminasi e consente il metabolismo di colesteril esteri e trigliceridi nel lisosoma, portando a riduzioni dei livelli di C-LDL, C non-HDL e trigliceridi e all'aumento del C-HDL. Il miglioramento della crescita avviene in conseguenza alla riduzione del substrato a livello intestinale.

Studi clinici

Neonati affetti da deficit della LAL

Studio LAL-CL03

LAL-CL03 è stato uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo, che ha valutato l'uso di sebelipasi alfa in 9 pazienti sotto i 24 mesi di vita con diagnosi confermata di deficit della LAL e deficit di crescita con insorgenza prima dei 6 mesi di vita. I pazienti mostravano anche un'epatopatia in rapida progressione e una epatosplenomegalia severa. L'età mediana dei pazienti al momento dell'inizio delle somministrazioni era di 3 mesi (range = da 1 a 6 mesi). La durata mediana dell'esposizione a sebelipasi alfa è stata di 55,6 mesi per paziente (range = da 1 giorno a 60 mesi). I pazienti sono stati trattati con sebelipasi alfa alla dose di 0,35 mg/kg una volta alla settimana (QW) per le prime 2 settimane e successivamente alla dose di 1 mg/kg una volta alla settimana. Sulla base della risposta clinica, è stato attuato un incremento graduale della dose fino a 3 mg/kg una volta alla settimana già da 1 mese e fino a 20 mesi dopo l'inizio del trattamento alla dose di 1 mg/kg QW per 6 pazienti. In due di questi 6 pazienti la dose è stata successivamente aumentata a 5 mg/kg una volta alla settimana, come previsto dal protocollo dello studio.

L'efficacia è stata valutata mettendo a confronto la sopravvivenza dei pazienti trattati con sebelipasi alfa e sopravvissuti oltre i 12 mesi di età nello studio LAL-CL03 con una coorte storica di neonati non trattati affetti da deficit di LAL con caratteristiche simili. Nello studio LAL-CL03, 6 dei 9 neonati trattati con sebelipasi alfa sono sopravvissuti oltre i 12 mesi (67% di sopravvivenza a 12 mesi, IC 95%: da 30 a 93%). Proseguendo il trattamento fino a 48 mesi di età, 1 altro paziente è deceduto all'età di 15 mesi. Nella coorte storica, nessuno dei 21 pazienti è sopravvissuto oltre gli 8 mesi di vita (0% di sopravvivenza a 12 mesi, IC 95%: da 0 a 16%).

Sebelipasi alfa ha determinato miglioramenti dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT)/aspartato aminotransferasi (AST) (a indicazione di una riduzione del danno epatico) e un incremento ponderale; tali miglioramenti sono stati rilevati nelle prime settimane di trattamento e si sono mantenuti fino alla fine dello studio. Dal basale alla settimana 240 (mese 60), le riduzioni medie dei valori di ALT e AST sono state rispettivamente pari a -43,5 U/L e -45,25 U/L. Dal basale alla settimana 240, il percentile medio del peso per l'età è migliorato, passando dal 12,74% al 43,17% e i livelli medi di albumina sierica sono aumentati, passando da 26,9 g/L a 31,98 g/L. L'incremento graduale della dose fino a 3 mg/kg una volta alla settimana si è associato a ulteriori miglioramenti in termini di incremento ponderale, linfadenopatia e albumina sierica.

Studio LAL-CL08

Lo studio LAL-CL08 è stato uno studio multicentrico e in aperto sull'impiego di sebelipasi alfa in 10 neonati di età \leq 8 mesi con diagnosi confermata di deficit della LAL in rapida progressione e con necessità di intervento urgente, che presentavano, a titolo esemplificativo e non esaustivo, marcata distensione dell'addome ed epatomegalia, ritardo di crescita, disturbi della coagulazione, anemia grave e/o fratello o sorella con deficit della LAL con decorso in rapida progressione.

L'età mediana dei pazienti inclusi nello studio alla data della prima infusione di sebelipasi alfa era di 3 mesi (range: da 0,5 a 4 mesi). Otto pazienti (80%) hanno completato lo studio. La durata mediana dell'esposizione è stata di 34 mesi (range: da 1 a 37 mesi). Per due pazienti (20%) lo studio è stato ritenuto interrotto anticipatamente per decesso. Tutti i 10 pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 1 mg/kg QW. I 9 pazienti sopravvissuti oltre la settimana 4 hanno ricevuto ciascuno un aumento della dose a 3 mg/kg QW, e 7 di questi pazienti hanno ricevuto un successivo aumento della dose a 5 mg/kg QW, come previsto dal protocollo dello studio. Un paziente ha ricevuto un ulteriore aumento della dose a 7,5 mg/kg QW. Due pazienti sono stati sottoposti a una successiva riduzione della dose, in seguito al buon esito di procedure di trapianto; un paziente ha ricevuto un TMO e l'altro un TCSE. Le percentuali (intervalli di confidenza [IC] al 95%) dei pazienti sopravvissuti fino a 12, 18, 24 e 36 mesi di età sono state rispettivamente 90% (55,5%-99,7%), 80% (44,4%-97,5%), 80% (44,4%-97,5%) e 75% (34,9%-96,8%). Due pazienti avevano un'età inferiore a 36 mesi al momento del completamento dello studio e sono stati esclusi dall'analisi sulla sopravvivenza fino a 36 mesi. Nella popolazione complessiva dello studio sono stati registrati riduzioni dei valori di AST, gamma glutamiltransferasi (GGT) e bilirubina totale, nonché aumenti dell'albumina sierica, con variazioni medie dal basale all'ultima valutazione rispettivamente di -34,5 U/L, -66,67 UI/L, -63,64 µmol/L e 33,33 g/L.

Altezza e peso sono aumentati gradualmente. Le variazioni mediane rispetto al basale dei valori Z-score relativi a peso per altezza (*Weight For Height*, WFH) si sono ridotte fino alla settimana 4. A partire dalla settimana 24 sono stati osservati miglioramenti costanti. Alla settimana 144, la variazione mediana (range) dei valori Z-score relativi a WFH è stata di 3,07 (-1,0, -5,3) rispetto al basale.

Bambini e adulti con deficit della LAL

Studio LAL-CL02

Lo studio LAL-CL02 è stato uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 66 bambini e adulti affetti da deficit di LAL. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere sebelipasi alfa alla dose di 1 mg/kg (n=36) o placebo (n=30) a settimane alterne (QOW) per 20 settimane nel periodo in doppio cieco. L'età media dei pazienti alla randomizzazione era di 16,5 anni, range 4-58 anni (il 36% aveva meno di 12 anni e il 71% aveva meno di 18 anni). Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano presentare livelli di ALT pari a $\geq 1,5$ x il limite superiore della norma (*Upper Limit Of Normal*, ULN). La maggior parte dei pazienti (58%) presentava un livello di colesterolo LDL > 190 mg/dL all'ingresso nello studio, e il 24% dei pazienti con livelli di colesterolo LDL > 190 mg/dL era in terapia con medicinali ipolipemizzanti. Dei 32 pazienti sottoposti a biopsia epatica all'ingresso nello studio, il 100% presentava fibrosi e il 31% cirrosi. L'età dei pazienti con evidenza biopsica di cirrosi era compresa tra 4 e 21 anni.

Sono stati valutati i seguenti endpoint: normalizzazione dei livelli di ALT, riduzione del colesterolo LDL, riduzione del colesterolo non HDL, normalizzazione dei livelli di AST, riduzione dei trigliceridi, aumento del colesterolo HDL, riduzione del contenuto di grasso epatico valutata mediante risonanza magnetica MEGE (*Multi-Echo Gradient Echo*) e miglioramento della steatosi epatica misurata mediante morfometria.

Nel gruppo trattato con sebelipasi alfa è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo di molteplici endpoint rispetto al gruppo placebo al termine del periodo di studio di 20 settimane in doppio cieco, come illustrato nella Tabella 3. La riduzione assoluta del livello medio di ALT è stata di -57,9 U/L (-53%) nel gruppo trattato con sebelipasi alfa e di -6,7 U/L (-6%) nel gruppo placebo.

Tabella 3. Endpoint primari e secondari di efficacia nello studio LAL-CL02

Endpoint	Sebelipasi alfa (n=36)	Placebo (n=30)	Valore p ^d
Endpoint primario			
Normalizzazione del valore ALT ^a	31%	7%	0,0271

Tabella 3. Endpoint primari e secondari di efficacia nello studio LAL-CL02

Endpoint	Sebelipasi alfa (n=36)	Placebo (n=30)	Valore p ^d
Endpoint secondari			
Colesterolo LDL, variazione % media dal basale	-28%	-6%	< 0,0001
Colesterolo non HDL, variazione % media dal basale	-28%	-7%	< 0,0001
Normalizzazione del valore AST ^b	42%	3%	0,0003
Trigliceridi, variazione % media dal basale	-25%	-11%	0,0375
Colesterolo HDL, variazione % media dal basale	20%	-0,3%	< 0,0001
Contenuto di grasso epatico ^c , variazione % media dal basale	-32%	-4%	< 0,0001

^a Percentuale di pazienti che hanno conseguito una normalizzazione, definita come un valore di 34 o 43 U/L, in funzione di età e sesso.

^b Percentuale di pazienti che hanno conseguito una normalizzazione, definita come un valore compreso tra 34 e 59 U/L, in funzione di età e sesso. Valutato in pazienti con valori basali anomali (n=36 per sebelipasi alfa; n=29 per placebo).

^c Valutato in pazienti sottoposti a RM MEGE (n=32 per sebelipasi alfa; n=25 per placebo).

^d I valori p sono stati calcolati mediante test esatto di Fisher per gli endpoint di normalizzazione e mediante test di Wilcoxon della somma dei ranghi per tutti gli altri endpoint.

In un sottogruppo di pazienti (n=26) erano disponibili biopsie epatiche appaiate al basale e alla settimana 20. Dei pazienti con biopsie epatiche appaiate, il 63% (10/16) di quelli trattati con sebelipasi alfa ha fatto osservare miglioramenti della steatosi epatica (riduzioni pari almeno a $\geq 5\%$), misurati mediante morfometria, rispetto al 40% (4/10) dei pazienti trattati con placebo. La differenza non è stata statisticamente significativa.

Periodo in aperto

I pazienti che hanno preso parte allo studio LAL-CL02 erano idonei a proseguire il trattamento nel periodo in aperto dello studio. Sessantasei pazienti sono stati ammessi al primo periodo di trattamento in aperto (fino a 130 settimane) e hanno ricevuto una dose di sebelipasi alfa di 1 mg/kg a settimane alterne. Nei pazienti che avevano ricevuto sebelipasi alfa durante il periodo di trattamento in doppio cieco, le riduzioni dei livelli di ALT durante le prime 20 settimane di trattamento si sono mantenute stabili e sono stati osservati ulteriori miglioramenti dei parametri lipidici, tra cui i livelli di colesterolo LDL e colesterolo HDL. In dodici (12) dei 66 pazienti che hanno preso parte al periodo di trattamento in aperto è stata aumentata la dose fino a 3 mg/kg a settimane alterne in base alla risposta clinica.

I pazienti trattati con placebo hanno fatto osservare valori persistentemente elevati delle transaminasi sieriche e livelli dei lipidi sierici anomali durante il periodo in doppio cieco. Coerentemente con quanto osservato nei pazienti trattati con sebelipasi alfa durante il periodo in doppio cieco, l'inizio del trattamento con sebelipasi alfa durante il periodo in aperto ha determinato rapidi miglioramenti dei livelli di ALT e dei parametri lipidici, inclusi i livelli di colesterolo LDL e colesterolo HDL.

I miglioramenti dei livelli di ALT e dei parametri lipidici (colesterolo LDL e colesterolo HDL) si sono mantenuti durante il periodo di trattamento in aperto esteso fino a 256 settimane (5 anni), con una durata media complessiva del trattamento di 42,5 mesi.

Studio LAL-CL01/LAL-CL04

In un altro studio in aperto (LAL-CL01/LAL-CL04) condotto in pazienti adulti con deficit della LAL, i miglioramenti delle transaminasi sieriche e dei livelli dei lipidi sono stati sostenuti per tutte le 260 settimane del periodo di trattamento. Otto dei nove pazienti sono passati dallo studio LAL-CL01 dopo 4 settimane di trattamento (0,35 mg/kg QW, 1 mg/kg QW, o 3 mg/kg QW) allo studio LAL-CL04 (1 mg/kg QOW o 3 mg/kg QOW), con 5 pazienti trattati alla dose di 1 mg/kg QOW e

3 pazienti trattati alla dose di 3 mg/kg QOW. Aumenti delle transaminasi sieriche e del colesterolo LDL e riduzioni del colesterolo HDL sono stati rilevati durante il periodo in cui i pazienti erano in pausa dal trattamento con sebelipasi alfa.

Studio LAL-CL06

LAL-CL06 è stato uno studio in aperto e multicentrico, condotto in 31 bambini e adulti con deficit di LAL, progettato per includere pazienti non idonei a essere arruolati in precedenti studi clinici per età, progressione della malattia, precedente trattamento con trapianto di cellule staminali emopoietiche o fegato, manifestazioni meno comuni della malattia o caratteristiche della malattia che precludevano la partecipazione a uno studio controllato con placebo. Almeno 4 pazienti dello studio dovevano avere un'età compresa tra 2 e 4 anni. Lo studio è consistito in un periodo di screening fino a 45 giorni, un periodo di trattamento fino a 96 settimane e un periodo di trattamento esteso fino a 48 settimane (per un totale massimo di 144 settimane di trattamento). La durata mediana dell'esposizione alla sebelipasi alfa è stata di 33 mesi (range: da 14 a 33,5 mesi).

Ventotto dei 31 pazienti hanno completato il periodo di trattamento di 96 settimane (1 paziente ha sospeso il trattamento alla settimana 61 per revoca del consenso, 1 paziente alla settimana 64 per gravidanza e 1 paziente alla settimana 76 per passaggio a una terapia disponibile in commercio). Venticinque dei 28 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento di 96 settimane hanno continuato a ricevere il trattamento con sebelipasi alfa durante il periodo di trattamento esteso. Tutti i 31 pazienti hanno ricevuto sebelipasi alfa a una dose iniziale di 1 mg/kg QOW. Tredici dei 31 pazienti hanno ricevuto aumenti della dose secondo quanto previsto dal protocollo dello studio. Undici di questi 13 pazienti hanno ricevuto un aumento iniziale della dose da 1 mg/kg QOW a 3 mg/kg QOW e 4 di questi pazienti hanno ricevuto un ulteriore aumento della dose a 3 mg/kg QW.

I livelli sierici delle transaminasi (ALT/AST) sono risultati elevati al basale nel 75% circa dei pazienti e la metà circa dei pazienti presentava valori $> 1,5 \times \text{ULN}$. Riduzioni dei livelli di ALT e AST sono risultate evidenti entro la settimana 4 e si sono mantenute durante il trattamento a lungo termine con sebelipasi alfa, con variazioni medie dal basale alla settimana 144 rispettivamente di -40,3 U/L (-32,0%) e -42,2 U/L (34,2%).

Sono stati osservati aumenti transitori dei livelli di colesterolo totale, C non-HDL e C-LDL poco dopo l'avvio del trattamento (settimana 4); successivamente i livelli si sono ridotti a un valore inferiore al basale entro la successiva valutazione della settimana 8. Questa osservazione è coerente con la mobilizzazione dei substrati lipidici accumulati nei tessuti interessati ed era già emersa in precedenti studi clinici su sebelipasi alfa. La terapia continuativa a lungo termine con sebelipasi alfa ha determinato un miglioramento del profilo lipidico sierico, con variazioni medie dal basale alla settimana 144 di C-LDL, trigliceridi e C non-HDL rispettivamente di -54,2 mg/dL, -47,5 mg/dL e -63,7 mg/dL, e variazioni percentuali medie rispettivamente di -31,2%, -19,1% e -30,3%. È stato osservato un incremento dei livelli di C-HDL, con un incremento medio dal basale alla settimana 144 di 10,2 mg/dL e un aumento percentuale medio del 39,7%.

Dati della biopsia epatica nella popolazione di bambini e adulti

La biopsia epatica rappresenta lo standard accettato per la valutazione istologica dell'attività della malattia epatica e della fibrosi, malgrado presenti limiti come la variabilità dei campioni, le potenziali complicanze di una tecnica invasiva e la soggettività nell'assegnazione dei punteggi.

Le biopsie epatiche di 59 pazienti arruolati negli studi LAL-CL02 e LAL-CL06 sono state valutate presso una struttura centrale da un patologo indipendente operante in cieco rispetto al momento di valutazione e al trattamento assegnato. Tutte le biopsie sono state sottoposte a esame semi-quantitativo per rilevare caratteristiche istologiche, quali punteggio di Ishak per la fibrosi, infiammazione portale, infiammazione lobulare, steatosi macrovescicolare e steatosi microvescicolare. Per quantificare la percentuale di steatosi, cellule fibrogeniche, collagene e macrofagi è stata utilizzata la morfometria computerizzata.

Le biopsie epatiche sono risultate valutabili in termini di punteggio di Ishak per la fibrosi in 59 pazienti al basale e in 38 pazienti al mese 12 (ossia, dopo 12 mesi di esposizione alla sebelipasi alfa). Per 36 pazienti si disponeva di un punteggio di Ishak al basale e al mese 12.

Al basale, 3 dei 59 pazienti (5%) presentavano un punteggio di Ishak di 0 (assenza di fibrosi) e 15 pazienti (25%) presentavano punteggio di 6, indicativo di cirrosi accertata o avanzata. I punteggi di Ishak sono migliorati entro il mese 12, quando 9 dei 38 pazienti (24%) presentavano un punteggio di Ishak di 0 e 7 pazienti (18%) presentavano un punteggio di Ishak di 6. Complessivamente, al mese 12, 31 dei 36 pazienti (86,1%) presentavano un punteggio di Ishak migliorato o non peggiorato. Dieci pazienti (28%) hanno fatto registrare una riduzione di ≥ 2 punti del punteggio di Ishak dal basale al mese 12, comprese variazioni dallo stadio 2 allo stadio 0, dallo stadio 3 agli stadi 1 e 0, dallo stadio 5 allo stadio 0 (riduzione > 3 punti), e dallo stadio 6 agli stadi 4 e 3. Globalmente, questi 10 pazienti con una riduzione ≥ 2 punti dello stadio di Ishak hanno fatto osservare nello stesso arco di tempo anche miglioramenti considerevoli di altri parametri correlati allo studio, come una riduzione dei livelli di ALT, C-LDL, C-HDL e C non-HDL.

Sulla base dei criteri di eleggibilità, per i pazienti dello studio LAL-CL06 era, in linea generale, lecito attendersi un maggior riscontro di cirrosi e di malattia intrattabile rispetto ai pazienti dello studio LAL-CL02, in virtù dello stadio maggiormente avanzato della malattia epatica al basale. I risultati delle biopsie epatiche effettuate negli studi LAL-CL02 e LAL-CL06 sono stati coerenti. Al basale, in entrambi gli studi, la maggior parte dei pazienti presentava steatosi microvescicolare (57 su 59, 97%), compresi 45 pazienti su 59 (76%) con un punteggio di 4 (in una scala da 0 a 4, dove 4 indica una patologia grave e il coinvolgimento/la sostituzione di più del 66% degli epatociti), com'era prevedibile in considerazione della malattia sottostante. Al mese 12, la percentuale di pazienti con steatosi microvescicolare grave era diminuita, con 17 pazienti su 38 (45%) che presentavano il coinvolgimento/la sostituzione di più del 66% degli epatociti (punteggio 4).

Popolazione pediatrica

Ottantotto dei 125 pazienti (70%) che hanno ricevuto la sebelipasi alfa negli studi clinici appartenevano alle fasce d'età pediatrica e adolescente (da 1 mese a 18 anni) al momento della prima dose. I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1.

Il registro sul deficit della LAL

I medici e gli operatori sanitari sono invitati a partecipare al registro sul deficit della LAL e ad arruolare tutti i pazienti con una diagnosi di deficit della LAL.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di sebelipasi alfa in bambini e adulti è stata stabilita utilizzando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su 102 pazienti con deficit della LAL che hanno ricevuto infusioni endovenose di sebelipasi alfa nei 4 studi clinici LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 e LAL-CL06 (Tabella 4).

Nella Tabella 4 sono riportati, per fascia d'età, i parametri di farmacocinetica e di esposizione previsti per la sebelipasi alfa negli studi clinici.

Tabella 4. Parametri medi (DS) di farmacocinetica ed esposizione previsti in seguito alla somministrazione ripetuta di 1 mg/kg di sebelipasi alfa in pazienti con deficit di LAL per fascia d'età

Parametro	Età < 4 anni (N = 5)	Età da 4 a < 12 anni (N = 32)	Età da 12 a < 18 anni (N = 34)	≥ 18 anni (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)

Nota: le stime sono derivate dai dati emersi negli studi LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 e LAL-CL06.

AUC_{ss} = area sottesa alla curva concentrazione sierica-tempo allo stato stazionario; CL = clearance;

C_{max,ss} = concentrazione sierica massima osservata allo stato stazionario; PK = farmacocinetica; Q = clearance periferica; t_{1/2β} = emivita di eliminazione terminale; V_c = volume di distribuzione centrale; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario.

Linearità/Non linearità

Non è possibile trarre alcuna conclusione sulla linearità della farmacocinetica della sebelipasi alfa in considerazione dei dati limitati relativi alle esposizioni più elevate. Dopo la somministrazione di 1 mg/kg o 3 mg/kg a settimane alterne, non si osserva alcun accumulo del farmaco; tuttavia, le osservazioni relative all'accumulo del farmaco alla dose di 3 mg/kg a settimane alterne si basano su un numero di pazienti limitato. Non è atteso accumulo in seguito alla somministrazione una volta alla settimana in considerazione della clearance relativamente rapida del farmaco.

Popolazioni speciali

Durante l'analisi covariata del modello di farmacocinetica di popolazione per sebelipasi alfa, è emerso che età, sesso e maturazione degli enzimi non hanno un'influenza significativa sui valori di CL (clearance del farmaco) e V_c (volume di distribuzione centrale) di sebelipasi alfa. Peso corporeo e superficie corporea rappresentano covariate significative per la CL. Sebelipasi alfa non è stata valutata in pazienti di 65 anni o di età superiore.

Vi sono informazioni limitate sulla farmacocinetica di sebelipasi alfa in gruppi di etnia diversa da quella caucasica.

Essendo sebelipasi alfa una proteina, ci si aspetta che la sua degradazione metabolica avvenga attraverso l'idrolisi del peptide. Di conseguenza, non si prevede che una funzione epatica ridotta influisca sulla farmacocinetica di sebelipasi alfa. Mancano dati sui pazienti con grave compromissione epatica.

L'eliminazione renale di sebelipasi alfa è ritenuta una via minore per la clearance. Mancano dati sui pazienti con compromissione renale.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine utilizzate a scopo terapeutico, esiste la possibilità di sviluppare una risposta immunogenica (vedere paragrafo 4.8).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute nel ratto e nella scimmia o di fertilità, sviluppo embrio-fetale e peri- e post-natale nel ratto e nel coniglio. Gli studi di tossicità cronica in scimmie cynomolgus giovani non hanno mostrato alcuna tossicità a dosi fino a 3 volte quella raccomandata nei neonati e fino a 10 volte quella raccomandata nei bambini/adulti. Non sono stati osservati risultati avversi negli studi di sviluppo embrio-fetale nel ratto e nel coniglio a dosi fino ad almeno 10 volte quella raccomandata nei bambini/adulti nell'uomo e in studi di fertilità e sviluppo peri- e post-natale nel ratto a dosi fino a 10 volte quella raccomandata nei bambini/adulti.

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale mutageno e cancerogeno di sebelipasi alfa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido citrico monoidrato
Albumina sierica umana
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi: 2 anni.

Dopo diluizione: la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, oppure fino a 12 ore a una temperatura inferiore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore: generalmente non più di 24 ore a una temperatura da 2 a 8 °C, o fino a 12 ore a una temperatura inferiore a 25 °C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le indicazioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente (di tipo I) con tappo in gomma butilica siliconica e sigillato con ghiera in alluminio e capsula a strappo in plastica, contenente 10 ml di concentrato.

Confezione: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino di KANUMA è esclusivamente monouso. KANUMA deve essere diluito con soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) utilizzando una tecnica asettica. La soluzione diluita deve essere somministrata ai pazienti utilizzando un set per infusione a basso legame proteico dotato di un filtro in linea a basso legame proteico da 0,2 µm, con una superficie maggiore di 4,5 cm², se disponibile, per evitare l'occlusione del filtro.

Preparazione dell'infusione di sebelipasi alfa

KANUMA deve essere preparato e utilizzato seguendo le indicazioni riportate di seguito. Deve essere utilizzata una tecnica asettica.

- a. Deve essere stabilito il numero di flaconcini da diluire per l'infusione in base al peso corporeo del paziente e alla dose prescritta.

- b. Si raccomanda di lasciare riscaldare i flaconcini di KANUMA a una temperatura compresa tra 15 e 25 °C prima della diluizione per ridurre al minimo la possibilità che si formino particelle proteiche di sebelipasi alfa nella soluzione. I flaconcini non devono essere lasciati fuori dal frigorifero per un periodo superiore alle 24 ore prima della diluizione per l'infusione. I flaconcini non devono essere congelati, scaldati o messi nel microonde e devono essere protetti dalla luce.
- c. I flaconcini non devono essere agitati. Prima della diluizione, il concentrato nei flaconcini deve essere ispezionato visivamente; il concentrato deve apparire da trasparente a lievemente opalescente, da incolore a lievemente colorato (giallo). In virtù della natura proteica del medicinale, il concentrato in flaconcino potrebbe presentare una lieve flocculazione (sottili fibre traslucide), che è accettabile ai fini dell'uso.
- d. Non utilizzare il concentrato se appare torbido o se si nota la presenza di sostanza particellare estranea.
- e. Devono essere prelevati lentamente fino a 10 ml di concentrato da ogni flaconcino e diluiti in una soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Per i volumi totali di infusione raccomandati per intervallo di peso, vedere la Tabella 5. La soluzione deve essere mescolata delicatamente e non deve essere agitata.

Tabella 5. Volumi di infusione raccomandati*

Intervallo di peso (kg)	Dose 1 mg/kg	Dose 3 mg/kg	Dose 5 mg/kg**
	Volume di infusione totale (mL)	Volume di infusione totale (mL)	Volume di infusione totale (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

* Il volume di infusione deve essere basato sulla dose prescritta e deve essere preparato in modo da ottenere una concentrazione finale di sebelipasi alfa di 0,1-1,5 mg/mL.

**Per i pazienti con deficit della LAL che si manifesta nei primi 6 mesi di vita che non raggiungono una risposta clinica ottimale con una dose di 3 mg/kg.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1033/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2015

Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Fujifilm Diosynth Biotechnologies USA Inc
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park
North Carolina
NC 27709
STATI UNITI

Alexion Pharma International Operations Limited (APIOL)
Alexion Athlone Manufacturing Facility (AAMF)
Monksland Industrial Estate
Monksland
Athlone
Roscommon
N37 DH79
IRLANDA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Regno Unito

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Kanuma in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente contenuto e formato del materiale educativo, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il materiale educativo ha lo scopo di invitare gli operatori sanitari ad arruolare pazienti nel registro prospettico sulla malattia e gli esiti clinici di pazienti con deficit della lipasi acida lisosomiale (LAL), finalizzato a monitorare l'efficacia e la sicurezza di Kanuma (registro sul deficit della LAL), con particolare attenzione alle reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, e allo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA) che compromettono la risposta al farmaco.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che in ciascuno Stato Membro in cui sarà commercializzato Kanuma tutti gli operatori sanitari che si prevede utilizzino Kanuma abbiano accesso al materiale educativo. Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto
- guida per gli operatori sanitari.

La guida per gli operatori sanitari deve comprendere i seguenti elementi chiave:

- avvertenze e precauzioni sul rischio di ipersensibilità, compresi anafilassi o sviluppo di ADA, con particolare riferimento a sintomi, epoca di insorgenza e gravità;
- informazioni su come gestire i pazienti che manifestano gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi;
- dati dettagliati sulle modalità di monitoraggio della potenziale formazione di ADA dopo l'istituzione del trattamento con Kanuma, in particolare in pazienti trattati con Kanuma che manifestano reazioni di ipersensibilità clinicamente importanti o una potenziale perdita di risposta clinica;

- informazioni per gli operatori sanitari sulla responsabilità del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire il test per il monitoraggio dei pazienti positivi agli ADA, comprese le modalità di richiesta del test;
 - informazioni sul registro sul deficit della LAL in corso, compresa l'importanza di arruolare pazienti, anche non trattati con Kanuma, e sulle modalità di partecipazione.
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Registro sul deficit della LAL: Registro non interventistico, multicentrico, prospettico, sulla malattia e gli esiti clinici in pazienti affetti da deficit della lipasi acida lisosomiale, finalizzato a comprendere meglio la malattia, la sua progressione ed eventuali complicanze a essa associate, e a valutare l'efficacia a lungo termine (normalizzazione della funzione epatica) e la sicurezza di Kanuma (in particolare reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, e sviluppo di anticorpi anti-farmaco potenzialmente in grado di pregiudicare la risposta al farmaco), in base a un protocollo concordato.	Relazioni intermedie attese ogni 2 anni Relazione finale sullo studio attesa a gennaio 2027