

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KANUMA 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Konzentrat enthält 2 mg Sebelipase alfa*. Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 20 mg Sebelipase alfa.

*Sebelipase alfa wird mit rekombinanter DNA-Technologie (rDNA) in Eiklar vom transgenen *Gallus* (Kammhuhn) hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 33 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht gefärbte Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

KANUMA wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die KANUMA-Behandlung sollte von medizinischem Fachpersonal nach Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselstörungen oder chronischen Lebererkrankungen überwacht werden. KANUMA sollte von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal, das medizinische Notfälle bewältigen kann, verabreicht werden.

Dosierung

Es ist wichtig, die Behandlung so früh wie möglich nach Diagnose von LAL-Mangel einzuleiten.

Hinweise zu Vorbeugungsmaßnahmen und zur Überwachung von Überempfindlichkeitsreaktionen, siehe Abschnitt 4.4. Nach dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte eine angemessene Vorbehandlung gemäß dem geltenden Behandlungsstandard erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Säuglinge (< 6 Monate alt)

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen (< 6 Monate) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion. Eine Dosissteigerung auf einmal

wöchentlich 3 mg/kg sollte je nach klinischem Ansprechen in Betracht gezogen werden.

Kinder und Erwachsene

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Erwachsenen, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben, beträgt 1 mg/kg, verabreicht einmal alle zwei Wochen als intravenöse Infusion.

Besondere Patientengruppen

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen. Siehe Abschnitt 5.2.

Kinder und Jugendliche

Die Verabreichung von KANUMA an Säuglinge mit bestätigtem multiplem Organversagen sollte nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen.

Übergewichtige Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KANUMA bei übergewichtigen Patienten wurden nicht eingehend bewertet und es kann zum jetzigen Zeitpunkt keine alternative Dosisempfehlung für diese Patienten gegeben werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KANUMA bei Patienten über 65 Jahren wurden nicht bewertet und es kann keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden. Siehe Abschnitt 5.1.

Art der Anwendung

KANUMA ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Das gesamte Infusionsvolumen sollte über etwa 2 Stunden verabreicht werden. Eine 1-stündige Infusion kann in Betracht gezogen werden, nachdem die entsprechende Verträglichkeit beim Patienten bestätigt wurde. Die Infusionszeit kann im Falle einer Dosissteigerung verlängert werden.

KANUMA sollte durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff, wenn Rechallenge-Versuche keinen Erfolg haben, oder gegen Ei oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden bei mit Sebelipase alfa behandelten Patienten berichtet; siehe Abschnitt 4.8. Daher müssen bei der Anwendung von Sebelipase alfa entsprechende Möglichkeiten zur medizinischen Unterstützung jederzeit verfügbar sein. Wenn schwere Reaktionen auftreten, sollte die

Sebelipase-alfa-Infusion sofort beendet und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Nach einer schweren Reaktion ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer erneuten Anwendung von Sebelipase alfa abzuwägen.

Nach der ersten Infusion von Sebelipase alfa, einschließlich der ersten Infusion nach einer Dosissteigerung, sollten die Patienten eine Stunde lang beobachtet werden, um sie auf Anzeichen oder Symptome von Anaphylaxie oder einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion zu überwachen.

Die Maßnahmen bei Überempfindlichkeitsreaktionen können die zeitweilige Unterbrechung der Infusion, die Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder die Behandlung mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Kortikosteroiden umfassen. Bei Patienten, die während der Infusion allergische Reaktionen hatten, ist bei der erneuten Anwendung Vorsicht geboten. Im Falle einer Unterbrechung kann die Infusion mit einer geringeren Geschwindigkeit fortgesetzt und die Infusionsgeschwindigkeit je nach Verträglichkeit erhöht werden. In Fällen, in denen eine symptomatische Behandlung erforderlich war, kann eine Vorbehandlung mit Antipyretika und/oder Antihistaminika zukünftige Reaktionen möglicherweise verhindern.

In Fällen von schweren Infusionsreaktionen sowie bei mangelnder Wirksamkeit oder Wirkungsverlust sollten die Patienten auf das Vorhandensein von Antikörpern getestet werden.

Dieses Arzneimittel kann Spuren von Eiproteinen enthalten. Patienten mit bekannten Allergien gegen Eier waren von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.3).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 33 mg Natrium pro Durchstechflasche und wird in isotoniischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei Sebelipase alfa um ein rekombinantes humanes Protein handelt, sind andere Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Sebelipase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Sebelipase alfa während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten aus Studien an stillenden Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Sebelipase alfa in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen werden soll oder ob die Behandlung mit Sebelipase alfa unterbrochen werden soll/auf die Behandlung mit Sebelipase alfa verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Sebelipase alfa auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine beeinträchtigte Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KANUMA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei 3 % der Patienten in klinischen Studien auftraten, waren Anzeichen und Symptome von Anaphylaxie. Diese Anzeichen und Symptome umfassten thorakale Beschwerden, konjunktivale Injektion, Dyspnoe, generalisierten und juckenden Ausschlag, Hyperämie, leichtes Augenlidödem, Rhinorrhoe, schwere Atemnot, Tachykardie, Tachypnoe und Urtikaria.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in Tabelle 1 beschreiben berichtete Nebenwirkungen bei Säuglingen, die KANUMA in klinischen Studien mit einer Dosis von bis zu 3 mg/kg wöchentlich erhielten. Die Daten in Tabelle 2 beschreiben berichtete Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen, die Sebelipase alfa in klinischen Studien mit einer Dosis von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach folgender Konvention festgelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Von den 106 in klinischen Studien mit KANUMA behandelten Patienten traten bei 3 (3 %), einschließlich 1 von 14 Säuglingen (7 %) und 2 von 92 Kindern und Erwachsenen (2 %), Anzeichen und Symptome von

Tabelle 1: Berichtete Nebenwirkungen bei mit KANUMA behandelten Säuglingen^a

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit ^a	Bevorzugter MedDRA-Begriff
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Augenlidödem
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Agitiertheit ^b , Reizbarkeit ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Hypotonus
Herzkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie ^b
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie, Blässe ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Atemnot, Giemen, Husten, Rhinitis, Nasenverstopfung, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe, gastroösophageale Refluxkrankheit, Brechreiz, Erbrechen ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Urtikaria ^b , Ausschlag ^b , Ekzem ^b , Pruritus, makulo-papulöser Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schüttelfrost, Hyperthermie, Pyrexie ^b , Ödem
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Körpertemperatur, verringerte Sauerstoffsättigung, erhöhter Blutdruck, erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Atemfrequenz

^a Sehr häufig = berichtet bei ≥ 1 mit KANUMA behandelten Patienten

^b Berichtet bei ≥ 2 mit KANUMA behandelten Patienten

^c Alter bei der ersten Dosis: 1 bis 6 Monate

Tabelle 2: Berichtete Nebenwirkungen bei mit KANUMA behandelten Kindern und Erwachsenen^d

MedDRA- Systemorganklasse	Häufigkeit ^a	Bevorzugter MedDRA-Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Anaphylaktische Reaktion, Augenlid-ödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Vorübergehende Hypercholesterinämie, vorübergehende Hypertriglyceridämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angst ^c , Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl
Herzkrankungen	Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hyperämie ^e , Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Kehlkopfödem ^e , Dyspnoe ^{b,c,e}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhoe ^{b,e} , Abdominalschmerz ^{b,e} , aufgetriebener Bauch, Übelkeit ^{b,e}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Urtikaria, Ausschlag ^{c,e} (einschließlich papulöser Ausschlag und Ausschlag mit Juckreiz), Pruritus ^e , Ekzem ^e
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schüttelfrost, thorakale Beschwerden ^{c,e} , Ödem, Ermüdung, Induration an der Infusionsstelle, Pyrexie
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Körpertemperatur ^{b,c}
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^c

^a Häufig = berichtet bei ≥ 1 mit KANUMA behandelten Patienten

^b Berichtet mit derselben Häufigkeit bei mit KANUMA bzw. Placebo behandelten Patienten oder häufiger bei mit Placebo behandelten Patienten während der doppelblinden Phase der Studie LAL-CL02

^c Berichtet als Bestandteil einer Nebenwirkung bei einem einzelnen mit KANUMA behandelten Patienten in der Studie LAL-CL02

^d Alter bei der ersten Dosis: 4 bis 58 Jahre

^e Berichtet bei ≥ 2 mit KANUMA behandelten Patienten

Anaphylaxie auf. Auch 1 Jahr nach Behandlungsbeginn trat während der Infusion Anaphylaxie auf.

In klinischen Studien traten bei 21 von 106 (20%) mit KANUMA behandelten Patienten, darunter 9 von 14 Säuglingen (64%) und 12 von 92 (13%) Kindern und Erwachsenen, Anzeichen und Symptome auf, die mit einer Überempfindlichkeitsreaktion einhergehen oder damit möglicherweise zusammenhängen. Diese berichteten Anzeichen und Symptome, die bei zwei oder mehr Patienten auftraten, umfassten Abdominalschmerz, Agitiertheit, Schüttelfrost, Diarrhoe, Ekzem, Hypertonie, Reizbarkeit, Kehlkopffödem, Übelkeit, Ödem, Blässe, Pruritus, Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur, Ausschlag, Tachykardie, Urtikaria und Erbrechen. Die Mehrzahl der Reaktionen wurde während der Infusion oder innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung der Infusion beobachtet.

Vorübergehende Hyperlipidämie

In Übereinstimmung mit dem bekannten Wirkmechanismus des Arzneimittels wurden nach Beginn der Behandlung asymptomatische Erhöhungen der zirkulierenden Cholesterin- und Triglyceridspiegel beobachtet. Diese Erhöhungen traten in der Regel innerhalb der ersten 2 bis 4 Wochen auf und verbesserten sich innerhalb der nächsten 8 Wochen der Behandlung. Siehe Abschnitt 5.1.

Immunogenität

Bei Patienten kam es zur Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern gegen Sebelipase alfa. Auf Basis der derzeit verfügbaren begrenzten Daten scheint die Entwicklung Anti-Wirkstoff-Antikörpern bei Säuglingen häufiger aufzutreten.

In der Studie LAL-CL03 entwickelten sich bei 4 von 7 auswertbaren Säuglingen (57%) während der Behandlung mit KANUMA Anti-Wirkstoff-Antikörper. Zum Zeitpunkt des ersten positiven Nachweises von Anti-Wirkstoff-Antikörpern erhielten 3 Patienten eine Dosis von 1 mg/kg einmal wöchentlich und 1 Patient erhielt eine Dosis von 3 mg/kg einmal wöchentlich. Die Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern fand bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 2 Monate der Exposition statt. Die Titer der Anti-Wirkstoff-Antikörper gingen bei 3 der 4 Patienten während der weiteren Behandlung auf Werte unter der Nachweisgrenze zurück. Zwei Patienten hatten einen positiven Befund auf Antikörper, welche die *In-vitro*-Enzymaktivität und zelluläre Aufnahme des Enzyms hemmen. In einer separaten Studie mit Säuglingen entwickelten sich bei einem von fünf auswertbaren Patienten Antikörper, welche die *In-vitro*-Enzymaktivität und zelluläre Aufnahme des Enzyms hemmen.

In der Studie LAL-CL02 kam es bei 5 von 35 auswertbaren Kindern und Erwachsenen (14%), die während der 20-wöchigen doppelblinden Phase der Studie KANUMA erhielten, zur Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern. Alle Patienten erhielten 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen. Die Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern fand innerhalb der ersten 3 Monate der Exposition statt. Die Titer der Anti-Wirkstoff-

Antikörper gingen bei allen Patienten während der weiteren Behandlung auf Werte unter der Nachweisgrenze zurück. Zwei Patienten waren nur zu einem Zeitpunkt positiv. Bei keinem Patienten entwickelten sich Antikörper, welche die *In-vitro*-Enzymaktivität hemmten, und bei einem Patienten entwickelten sich Antikörper, welche die zelluläre Aufnahme des Enzyms *in vitro* hemmten.

Der Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern gegen Sebelipase alfa und einer verringerten Wirkung der Behandlung oder dem Auftreten von Nebenwirkungen wurde nicht festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn; Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde Sebelipase alfa in Dosen von bis zu 5 mg/kg einmal wöchentlich untersucht und es wurden keine besonderen Anzeichen oder Symptome nach den höheren Dosen festgestellt. Hinweise zu Maßnahmen bei Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme; ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel)

LAL-Mangel ist eine seltene Krankheit, die mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität einhergeht und Menschen vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter betrifft. LAL-Mangel bei Säuglingen ist ein medizinischer Notfall mit rascher Progression der Erkrankung innerhalb von Wochen, die innerhalb der ersten 6 Lebensmonate meist tödlich ist. LAL-Mangel ist eine autosomal-rezessive lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen genetischen Defekt verursacht wird und zu einem deutlichen Rückgang oder Verlust der Aktivität des Enzyms lysosomale saure Lipase (LAL) führt.

Die unzureichende LAL-Enzymaktivität bewirkt die lysosomale Anreicherung von Cholesterinestern und Triglyceriden. In der Leber verursacht diese Anreicherung Hepatomegalie, erhöhten Leberfettgehalt, erhöhte Transaminasen, die auf chronischen Leberschaden hinweisen, sowie Erkrankungsprogression zu Fibrose, Zirrhose und Komplikationen von sehr fortgeschrittener Lebererkrankung. In der Milz führt der LAL-Mangel zu Splenomegalie, Anämie und

Thrombozytopenie. Die Lipidablagerung in der Darmwand hat Malabsorption und Wachstumsstörungen zur Folge. Dyslipidämie ist bei diesen Patienten häufig, es treten erhöhte Werte für LDL-Cholesterin und Triglyceride und verringerte HDL-Cholesterin-Werte auf. Die Dyslipidämie geht mit erhöhtem Leberfettgehalt und erhöhten Transaminasen einher. Neben der Lebererkrankung weisen Patienten mit LAL-Mangel ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und beschleunigter Atherosklerose auf.

Wirkmechanismus

Sebelipase alfa ist eine rekombinante, humane lysosomale saure Lipase (rhLAL).

Sebelipase alfa bindet über auf dem Protein exprimierte Glykane an Rezeptoren auf der Zelloberfläche und wird anschließend in Lysosome aufgenommen. Sebelipase alfa katalysiert die lysosomale Hydrolyse von Cholesterinestern und Triglyceriden zu Cholesterin, Glycerin und freie Fettsäuren. Der Ersatz der LAL-Enzymaktivität reduziert den Leberfettgehalt und Transaminasen und ermöglicht den Abbau von Cholesterinestern und Triglyceriden im Lysosom, was zur Verringerung von LDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin und Triglyceriden und einer Erhöhung von HDL-Cholesterin führt. Infolge der Substratreduzierung im Darm kommt es zu Verbesserungen des Wachstums.

Klinische Studien

Säuglinge mit LAL-Mangel

LAL-CL03 war eine multizentrische, offene, einarmige Studie mit KANUMA an 9 Patienten mit LAL-Mangel mit Wachstumsstörungen oder anderen Anzeichen für eine rasch fortschreitende Erkrankung vor dem Alter von 6 Monaten. Die Patienten litten auch an rasch fortschreitender Lebererkrankung und schwerer Hepatosplenomegalie. Das Alter bei Studienbeginn betrug 1–6 Monate. Die Patienten erhielten in den ersten 2 Wochen Sebelipase alfa mit einer Dosis von 0,35 mg/kg einmal wöchentlich und anschließend 1 mg/kg einmal wöchentlich. Je nach klinischem Ansprechen fand bereits ab einem Monat bis 20 Monate nach Beginn der Behandlung mit 1 mg/kg eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal wöchentlich statt. Eine weitere Dosissteigerung auf 5 mg/kg einmal wöchentlich war zulässig.

Die Wirksamkeit wurde bewertet durch Vergleich der Überlebensdaten der mit KANUMA behandelten Patienten, die in der Studie LAL-CL03 über das Alter von 12 Monaten hinaus überlebten, mit einer historischen Kohorte unbehandelter Säuglinge mit LAL-Mangel mit ähnlichen klinischen Merkmalen. In der Studie LAL-CL03 überlebten 6 der 9 mit KANUMA behandelten Säuglinge über das Alter von 12 Monaten hinaus (67% 12-monatiges Überleben, 95%-KI: 30% bis 93%). Bei fortgeführter Behandlung nach dem Alter von 12 Monaten starb 1 weiterer Patient im Alter von 15 Monaten. In der historischen Kohorte überlebten 0 von 21 Patienten über das Alter von 8 Monaten hinaus (0% 12-monatiges Überleben, 95%-KI: 0% bis 16%).

KANUMA mit Dosen von bis zu 1 mg/kg einmal wöchentlich führte in den ersten Behandlungswochen zu Verbesserungen der Alaninaminotransferase(ALT)- und Aspartataminotransferase(AST)-Werte sowie zu Gewichtszunahme. Von Behandlungsbeginn bis Woche 48 betrug der mittlere Rückgang von ALT und AST $-34,0$ E/l bzw. $-44,5$ E/l. Die Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal wöchentlich war mit weiteren Verbesserungen bezüglich Gewichtszunahme, Lymphadenopathie und Serumalbumin verbunden. Von Behandlungsbeginn bis Woche 48 verbesserte sich das mittlere Gewicht-/Alter-Perzentil von 12,74 % auf 29,83 % und die mittleren Serumalbuminwerte stiegen von 26,7 g/l auf 38,7 g/l.

Ein Säugling wurde in der Studie LAL-CL03 mit 5 mg/kg einmal wöchentlich behandelt; bei dieser Dosis wurden keine neuen Nebenwirkungen berichtet. Mangels weiterer klinischer Daten wird diese Dosis nicht empfohlen.

Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel
LAL-CL02 war eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 66 Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten in der doppelblinden Phase 20 Wochen lang entweder KANUMA in einer Dosis von 1 mg/kg (n = 36) oder Placebo (n = 30) einmal alle zwei Wochen. Das Alter der Patienten bei Randomisierung betrug 4–58 Jahre (71 % waren < 18 Jahre). Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten ALT-Werte von $\geq 1,5 \times$ Obergrenze des Normalbereiches (*Upper Limit of Normal*, ULN) aufweisen. Bei Aufnahme in die Studie hatte die Mehrheit der Patienten (58 %) LDL-Cholesterinwerte > 190 mg/dl und 24 % dieser Patienten erhielten lipidsenkende Arzneimittel. Von den 32 Patienten, bei denen zu Studienbeginn eine Leberbiopsie durchgeführt wurde, hatten 100 % eine Fibrose und 31 % eine Zirrhose. Das Alter der Patienten mit per Biopsie nachgewiesener Zirrhose betrug 4–21 Jahre.

Folgende Endpunkte wurden bewertet: Normalisierung von ALT, Verringerung von LDL-Cholesterin, Verringerung von Non-HDL-Cholesterin, Normalisierung von AST, Verringerung von Triglyceriden, Erhöhung von HDL-Cholesterin, Verringerung des Leberfettgehalts gemäß Bewertung durch Multiecho-Gradientenecho-Magnetresonanztomographie (MEGE-MRT) und Verbesserung der Steatosis der Leber gemäß Messung per Morphometrie.

Bei Abschluss der 20-wöchigen doppelblinden Phase der Studie wurde in der mit Sebelipase alfa behandelten Gruppe im Vergleich mit der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich mehrerer Endpunkte beobachtet; siehe Tabelle 3. Die absolute Reduzierung des mittleren ALT-Wertes betrug $-57,9$ E/l (-53 %) in der mit Sebelipase alfa behandelten Gruppe und $-6,7$ E/l (-6 %) in der Placebo-Gruppe.

Bei einer Subgruppe der Patienten (n = 26) waren paarweise Leberbiopsien zu Behandlungsbeginn und in Woche 20 verfügbar. Unter den Patienten mit paarweisen

Tabelle 3: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in LAL-CL02

Endpunkt	KANUMA (n = 36)	Placebo (n = 30)	P-Wert ^d
Primärer Endpunkt			
Normalisierung von ALT ^a	31 %	7 %	0,0271
Sekundäre Endpunkte			
LDL-Cholesterin, mittlere Veränderung in % ab Behandlungsbeginn	-28 %	-6 %	< 0,0001
Non-HDL-Cholesterin, mittlere Veränderung in % ab Behandlungsbeginn	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalisierung von AST ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglyceride, mittlere Veränderung in % ab Behandlungsbeginn	-25 %	-11 %	0,0375
HDL-Cholesterin, mittlere Veränderung in % ab Behandlungsbeginn	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Leberfettgehalt ^c , mittlere Veränderung in % ab Behandlungsbeginn	-32 %	-4 %	< 0,0001

- ^a Anteil der Patienten, die Normalisierung erreichten; je nach Alter und Geschlecht definiert als 34 oder 43 E/l.
- ^b Anteil der Patienten, die Normalisierung erreichten; je nach Alter und Geschlecht definiert als 34–59 E/l. Bewertet bei Patienten mit anomalen Ausgangswerten (n = 36 für KANUMA; n = 29 für Placebo).
- ^c Bewertet bei Patienten mit durchgeführten MEGE-MRT-Untersuchungen (n = 32 für KANUMA; n = 25 für Placebo).
- ^d Den P-Werten für die Normalisierungsendpunkte liegt der exakte Fisher-Test und für alle anderen Endpunkte der Wilcoxon-Rangsummentest zugrunde.

Leberbiopsien zeigte sich bei 63 % (10/16) der mit KANUMA behandelten Patienten gegenüber 40 % (4/10) der Placebo-Patienten eine Verbesserung der Steatosis der Leber (Verringerung von mindestens ≥ 5 %) gemäß Messung per Morphometrie. Diese Differenz war nicht statistisch signifikant.

Offene Phase

Von 66 Patienten wurden 65 in die offene Phase (bis zu 130 Wochen) aufgenommen und erhielten eine KANUMA-Dosis von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen. Bei Patienten, die KANUMA während der doppelblinden Phase erhalten hatten, wurde die erzielte Verringerung der ALT-Werte während der ersten 20 Behandlungswochen aufrechterhalten und weitere Verbesserungen bei den Lipidparametern, einschließlich der LDL-Cholesterin- und HDL-Cholesterinwerte, wurden beobachtet. Bei vier (4) von 65 Patienten in der offenen Phase wurde die Dosis auf Grundlage des klinischen Ansprechens auf 3 mg/kg einmal alle zwei Wochen gesteigert.

In der doppelblinden Phase wiesen die Placebo-Patienten anhaltend erhöhte Serumtransaminase- und anomale Serumlipidwerte auf. In Übereinstimmung mit Beobachtungen bei den mit KANUMA behandelten Patienten in der doppelblinden Phase bewirkte die Einleitung der Behandlung mit KANUMA in der offenen Phase eine rasche Verbesserung der ALT-Werte und Lipidparameter, einschließlich der LDL-Cholesterin- und HDL-Cholesterinwerte.

In einer separaten offenen Studie (LAL-CL01/LAL-CL04) bei erwachsenen Patienten mit LAL-Mangel hielt die Verbesserung der Serumtransaminase- und Lipidwerte über die 104-wöchige Behandlungsphase an.

Kinder und Jugendliche

Von den 84 Patienten, die Sebelipase alfa in klinischen Studien (LAL-CL01/LAL-CL04, LAL-CL02 und LAL-CL03) erhalten hatten, gehörten 56 (67 %) zur pädiatrischen bzw. jugendlichen Altersgruppe (1 Monat bis 18 Jahre).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit KANUMA in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von LAL-Mangel gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

LAL-Mangel-Registerstudie

Angehörige von Gesundheitsberufen werden angeregt, an der Aufnahme aller Patienten mit der Diagnose LAL-Mangel in die LAL-Mangel-Registerstudie mitzuwirken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kinder und Erwachsene

Die Bestimmung der Pharmakokinetik von Sebelipase alfa bei Kindern und Erwachsenen erfolgte anhand einer Populationspharmakokinetik-Analyse von 65 Patienten mit LAL-Mangel, die in der Studie LAL-CL02 intravenöse Infusionen von KANUMA mit einer Dosis von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen erhalten hatten. 24 Patienten waren 4–11 Jahre alt, 23 waren 12–17 Jahre alt und 18 waren ≥ 18 Jahre alt (Tabelle 4 auf Seite 5). Auf Grundlage einer Nicht-Kompartiment-Analyse der Daten von Erwachsenen (LAL-CL01/LAL-CL-04) schien die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa nicht-linear zu sein, wobei zwischen den Dosen von 1 mg/kg und 3 mg/kg ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der Exposition beobachtet wurde. Keine Akkumulation wurde bei 1 mg/kg (einmal wöchent-

lich oder einmal alle zwei Wochen) oder 3 mg/kg einmal wöchentlich festgestellt.

Säuglinge (< 6 Monate)

In der Studie LAL-CL03 wurde Sebelipase alfa mit der Dosis von 3 mg/kg einmal wöchentlich (n = 4) mit einer medianen T_{1/2} von 0,1 h (Bereich: 0,1 – 0,2) aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Die Differenz der Exposition gegenüber Sebelipase alfa zwischen den Gruppen mit einmal wöchentlich 0,35 mg/kg und 3 mg/kg war größer als dosisproportional, wobei eine 8,6-fache Erhöhung der Dosis zu einem 9,6-fachen Anstieg der Exposition bezüglich AUC und einem 10,0-fachen Anstieg bezüglich C_{max} führte.

Linearität/Nicht-Linearität

Auf Grundlage dieser Daten schien die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa nicht-linear zu sein, wobei ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der Exposition zwischen den Dosierungen 1 und 3 mg/kg beobachtet wurde.

Besondere Patientengruppen

Bei der Kovariaten-Analyse des Populationspharmakokinetik-Modells für Sebelipase alfa wurde festgestellt, dass weder Alter, Körpergewicht noch Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf CL und V_c von Sebelipase alfa haben. Sebelipase alfa wurde an Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren und bei Patienten im Alter von über 65 Jahren nicht untersucht.

Die Informationen über die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa bei nicht-kaucasischen ethnischen Gruppen sind begrenzt.

Sebelipase alfa ist ein Protein und ein metabolischer Abbau durch Peptidhydrolyse ist zu erwarten. Folglich ist davon auszugehen, dass sich eine eingeschränkte Leberfunktion nicht auf die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa auswirkt. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Die renale Elimination von Sebelipase alfa gilt für die Clearance als unbedeutend. Es liegen keine Daten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor.

Die vorliegenden Informationen über die Wirkung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern auf die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen, Fertilität, embryofetalen sowie peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur chronischen Toxizität an jungen Javaneraffen zeigten keine Toxizität bei Dosierungen von bis zur 3-fachen für Säuglinge empfohlenen Dosis und bis zur 10-fachen für Erwachsene/Kinder empfohlenen Dosis. In Studien zur embryofetalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen mit Dosierungen von bis zur mindestens 10-fachen für Erwachsene/Kinder empfohlenen Dosis und in Studien zur Fertilität sowie peri- und postnatalen Entwick-

Tabelle 4: Parameter der Populationspharmakokinetik (Mittelwerte)

Pharmakokinetische Parameter	Studie LAL-CL02 – Kinder und Erwachsene 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen					
	4–11 Jahre n = 24		12–17 Jahre n = 23		≥ 18 Jahre n = 18	
	Woche 0	Woche 22*	Woche 0	Woche 22*	Woche 0	Woche 22*
AUC _{ss} (ng · h/ml)	1.133,8	941,6	1.436,4	1.453,6	1.989,3	1.861,0
C _{max} (ng/ml)	571,7	489,6	736,4	783,6	1.076,9	957,0
T _{max} (h)	1,2	1,3	1,2	1,1	1,4	1,3
CL (l/h)	28,8	31,1	35,1	37,4	36,4	38,2
V _c (l)	3,3	3,6	5,0	5,4	5,5	5,3
T _{1/2} (h)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

* Woche 22 bei Placebo-Patienten, zurückgesetzt auf Woche 0, d. h. erste Behandlungswoche mit Verum

AUC_{ss} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve im Steady-State

C_{max} = Maximale Konzentration

T_{max} = Zeit bis zur maximalen Konzentration

CL = Clearance

V_c = Zentrales Verteilungsvolumen

T_{1/2} = Halbwertszeit

lung an Ratten mit Dosierungen bis zur 10-fachen für Erwachsene/Kinder empfohlenen Dosis wurden keine Schädwirkungen beobachtet.

Studien zur Beurteilung des mutagenen und kanzerogenen Potentials von Sebelipase alfa wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumcitrat
- Citronensäure-Monohydrat
- Albumin vom Menschen
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre.

Nach der Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität im Gebrauch wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. für bis 12 Stunden bei unter 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch verantwortlich; diese sollten in der Regel 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. bis zu 12 Stunden bei unter 25 °C nicht überschreiten, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Klarglas (Typ I) mit Gummistopfen aus silikonisiertem Butylgummi und Aluminiumsiegel sowie Schutzkappe aus Kunststoff, die 10 ml Konzentrat enthält.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche KANUMA ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. KANUMA muss unter aseptischen Bedingungen mit einer isotonischen Natriumchloridlösung für Infusionszwecke verdünnt werden.

Die Verabreichung der verdünnten Lösung an die Patienten sollte mit einem schwach proteinbindenden Infusionsbesteck erfolgen, das mit einem schwach proteinbindenden 0,2-µm-Inline-Filter mit einer Oberfläche von mehr als 4,5 cm², sofern verfügbar, ausgestattet ist, um Filterverstopfungen zu vermeiden.

Herstellung der Sebelipase-alfa-Infusion
KANUMA sollte wie folgt vorbereitet und verwendet werden. Der Vorgang sollte unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

- a. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen für die Infusion sollte nach Gewicht des Patienten und verordneter Dosis bestimmt werden.
- b. Es wird empfohlen, KANUMA-Durchstechflaschen vor der Rekonstitution stehen zu lassen, bis sie eine Temperatur zwischen 15 und 25 °C erreichen, um die Möglichkeit der Bildung von Sebelipase-alfa-Proteinpartikeln in der Lösung zu verringern. Die Durchstechflaschen sollten vor der Verdünnung zur Infusion nicht länger als 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Die

Durchstechflaschen sollten nicht eingefroren, erwärmt oder in der Mikrowelle erhitzt werden und sollten vor Licht geschützt werden.

- c. Die Durchstechflaschen sollten nicht geschüttelt werden. Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen einer Sichtprüfung unterzogen werden; die Lösung sollte klar bis leicht opalisierend und farblos bis leicht gefärbt (gelb) sein. Aufgrund der proteinartigen Beschaffenheit des Arzneimittels kann die Lösung in der Durchstechflasche eine leichte Ausflockung (z. B. dünne durchscheinende Fasern) enthalten; dies ist für den Gebrauch zulässig.
- d. Nicht verwenden, wenn die Lösung trüb ist oder wenn sie Fremdpartikel enthält.
- e. Bis zu 10 ml Lösung sollten langsam aus jeder Durchstechflasche aufgezogen und mit isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke verdünnt werden. Siehe Tabelle 5 für die empfohlenen Gesamtinfusionsvolumina nach Gewichtsbereich. Die Lösung sollte vorsichtig gemischt und nicht geschüttelt werden.

Tabelle 5:
Empfohlene Infusionsvolumina
(Dosis 1 mg/kg)*

Gewichtsbereich (kg)	Gesamtinfusionsvolumen (ml)
1 – 10	10
11 – 24	25
25 – 49	50
50 – 99	100
100 – 120	250

* Das Infusionsvolumen sollte sich nach der verordneten Dosis richten; dabei sollte die endgültige Sebelipase-alfa-Konzentration 0,1 – 1,5 mg/ml betragen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alexion Europe SAS
 1-15, avenue Edouard Belin
 92500 Rueil-Malmaison
 Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1033/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 28. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

05.10.2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt