

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KANUMA 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 2 mg de sebelipasa alfa (sebelipasa alfa)*.

Cada vial de 10 ml contiene 20 mg de sebelipasa alfa.

* Producida en clara de huevo de *Gallus* transgénico mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 33 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución entre clara y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente coloreada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

KANUMA está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con KANUMA debe ser supervisado por un profesional sanitario que esté familiarizado con el tratamiento de pacientes con deficiencia de LAL, otros trastornos metabólicos o hepatopatías crónicas. KANUMA se debe administrar por un profesional sanitario debidamente formado que pueda tratar urgencias médicas.

Posología

Es importante que se inicie el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico de deficiencia de LAL.

En la sección 4.4 se pueden consultar las instrucciones sobre medidas preventivas y supervisión para detectar reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe considerar la administración de un tratamiento previo adecuado según la práctica habitual (ver sección 4.4).

Pacientes con deficiencia de LAL de progresión rápida en los primeros 6 meses de vida

La dosis inicial recomendada en lactantes (< 6 meses de edad) que presentan deficiencia de LAL de progresión rápida es de 1 mg/kg o 3 mg/kg administrada una vez a la semana mediante una perfusión

intravenosa, dependiendo del estado clínico del paciente. Se debe considerar una dosis inicial más alta de 3 mg/kg, en función de la gravedad y de la rápida progresión de la enfermedad.

Se debe considerar el aumento progresivo de la dosis en función de la respuesta insuficiente a criterios clínicos y bioquímicos, que incluyen, por ejemplo, crecimiento deficiente (en especial, de la circunferencia de la parte media superior del brazo, MUAC), deterioro de los marcadores bioquímicos (por ejemplo, transaminasas hepáticas, ferritina, proteína C reactiva y parámetros de coagulación), organomegalia persistente o que empeora, aumento de la frecuencia de las infecciones intercurrentes y empeoramiento persistente de otros síntomas (por ejemplo, síntomas gastrointestinales):

- se debe considerar el aumento progresivo de la dosis a 3 mg/kg en caso de respuesta clínica insuficiente;
- se debe considerar un nuevo aumento progresivo de la dosis hasta 5 mg/kg en caso de respuesta clínica insuficiente persistente.

Se pueden realizar más ajustes de la dosis, para reducirla o para ampliar el intervalo de administración, de forma individual, dependiendo de la consecución y del mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se evaluaron dosis que oscilaban entre 0,35 y 5 mg/kg una vez a la semana, y un paciente recibió una dosis más alta, de 7,5 mg/kg una vez a la semana. No se han estudiado dosis superiores a 7,5 mg/kg.

Pacientes pediátricos y adultos con deficiencia de LAL

La dosis recomendada en niños y adultos que no han presentado deficiencia de LAL de progresión rápida antes de los 6 meses de edad es de 1 mg/kg administrada una vez cada dos semanas mediante una perfusión intravenosa. Se debe considerar el aumento progresivo de la dosis hasta 3 mg/kg cada dos semanas en función de la respuesta clínica insuficiente a criterios clínicos y bioquímicos, que incluyen, por ejemplo, crecimiento deficiente persistente o deterioro de los marcadores bioquímicos (por ejemplo, parámetros de daño hepático [ALT, AST], parámetros del metabolismo lipídico [CT, LDL-c, HDL-c, TG], organomegalia persistente o que empeora, y empeoramiento persistente de otros síntomas [por ejemplo, síntomas gastrointestinales]).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, de acuerdo a los conocimientos actuales sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la sebelipasa alfa (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, de acuerdo a los conocimientos actuales sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la sebelipasa alfa (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada (≥ 65 años)

No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de la sebelipasa alfa en pacientes mayores de 65 años y tampoco se puede hacer una recomendación posológica alternativa para estos pacientes (ver sección 5.1).

Pacientes con sobrepeso

No se han evaluado exhaustivamente la seguridad ni la eficacia de la sebelipasa alfa en pacientes con sobrepeso, por lo que en estos momentos no se puede hacer una recomendación posológica alternativa para estos pacientes.

Población pediátrica

La administración de sebelipasa alfa a lactantes con insuficiencia multiorgánica confirmada debe quedar a la discreción del médico encargado del tratamiento.

Forma de administración

KANUMA solo se debe administrar por vía intravenosa (IV).

El volumen total de la perfusión se debe administrar a lo largo de unas 2 horas. Se puede considerar una perfusión de 1 hora para aquellos pacientes que reciben 1 mg/kg tras haber comprobado la tolerabilidad del paciente (Para los volúmenes de perfusión recomendados, ver sección 6.6.). Se podrá ampliar el periodo de perfusión en el supuesto de un aumento progresivo de la dosis.

KANUMA se debe administrar a través de un filtro de 0,2 µm (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo cuando son infructuosos los intentos de reexposición, al huevo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes tratados con sebelipasa alfa (ver sección 4.8). Por tanto, cuando se administre sebelipasa alfa, la asistencia médica adecuada debe estar disponible de forma inmediata. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir de inmediato la perfusión de sebelipasa alfa e iniciarse el tratamiento médico pertinente. Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar sebelipasa alfa tras una reacción grave.

Tras la primera perfusión de sebelipasa alfa, incluida la primera perfusión tras un aumento de la dosis, se debe mantener a los pacientes en observación durante una hora para detectar cualquier signo o síntoma de anafilaxia o una reacción de hipersensibilidad grave.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad puede incluir la interrupción temporal de la perfusión, la reducción de la velocidad de perfusión o el tratamiento con antihistamínicos, antipiréticos o corticoesteroides. En el caso de los pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas durante la perfusión, cualquier readministración se debe realizar con cuidado. Si se interrumpe, se puede retomar la perfusión a una velocidad más lenta, aumentándola en la medida en que el paciente la tolere. El tratamiento previo con antipiréticos o antihistamínicos puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático.

En caso de reacción grave a la perfusión o de ausencia o pérdida del efecto, se debe comprobar si los pacientes presentan anticuerpos contra el fármaco.

Este medicamento puede contener trazas de proteínas de huevo. Los pacientes con alergias conocidas al huevo fueron excluidos de los ensayos clínicos (ver sección 4.3).

Inmunogenia

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenia. En el programa clínico de sebelipasa alfa, los pacientes se sometieron a una prueba rutinaria para detectar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF) contra la sebelipasa alfa con el fin de determinar el potencial de inmunogenia de la sebelipasa alfa. Los pacientes con un resultado positivo en la prueba de AAF se

sometieron también a una prueba de actividad inhibitoria de anticuerpos. Se ha detectado la presencia de actividad inhibitoria en algunos momentos puntuales posteriores al inicio en estudios clínicos (ver sección 4.8). En general, no se puede establecer ninguna conclusión acerca de la relación existente entre el desarrollo de AAF/anticuerpos neutralizantes (AcN) y las reacciones de hipersensibilidad asociadas o la respuesta clínica insuficiente.

En los estudios clínicos, 3 pacientes homocigotos para una delección que afectaba a los dos alelos de los genes *lipasa A*, *ácido lisosomal [LIPA]* y *colesterol 25-hidroxilasa* desarrollaron una actividad inhibitoria de anticuerpos asociada a una respuesta clínica insuficiente. Estos pacientes se sometieron a una terapia inmunomoduladora sola o combinada con un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o un trasplante de médula ósea (TMO), lo que produjo una mejoría en la respuesta clínica a la sebelipasa alfa.

Excipientes

Este medicamento contiene 33 mg de sodio por vial equivalente al 1,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Se administra en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) (ver sección 6.6). Se debe tomar esto en consideración en los pacientes con una dieta con sodio controlado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Debido a que es una proteína humana recombinante, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas entre la sebelipasa alfa y el sistema del citocromo P450 u otros tipos de interacciones farmacológicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sebelipasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales ni directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de sebelipasa alfa durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos de estudios con mujeres en fase de lactancia. Se desconoce si la sebelipasa alfa se excreta en la leche materna. Se debe tomar una decisión acerca de si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con sebelipasa alfa tomando en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos acerca de los efectos de sebelipasa alfa sobre la fertilidad. Los estudios con animales no han mostrado signos de que la fertilidad se viera afectada (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de KANUMA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Se han notificado acontecimientos adversos de mareos relacionados con el uso de sebelipasa alfa que podrían afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a la sebelipasa alfa en 125 pacientes que recibieron dosis que oscilaron entre 0,35 mg/kg una vez cada dos semanas y 7,5 mg/kg una vez a la semana en los estudios clínicos (ver sección 5.1), con un intervalo de duración del tratamiento de entre 1 día y 60,5 meses (5 años).

De los 106 niños y adultos inscritos en los estudios clínicos, 102 (96,2 %) han recibido sebelipasa alfa con una pauta posológica de 1 mg/kg una vez cada 2 semanas, con una mediana de duración de la exposición de 33 meses (entre 6 y 59 meses). La mediana de duración de la exposición de los 19 lactantes inscritos en los estudios clínicos fue de 35,5 meses (entre 1 día y 60 meses).

Las reacciones adversas más graves experimentadas por el 4 % de los pacientes de los estudios clínicos fueron signos y síntomas como consecuencia de la anafilaxia. Entre los signos y síntomas se incluyen malestar torácico, hiperemia conjuntival, disnea, hiperemia, edema palpebral, rinorrea, dificultad respiratoria intensa, taquicardia, taquipnea, irritabilidad, rubefacción, prurito, urticaria, estridor, hipoxia, palidez y diarrea.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de la tabla 1 describen las reacciones adversas descritas en lactantes tratados con sebelipasa alfa en ensayos clínicos. Los datos de la tabla 2 describen las reacciones adversas descritas en niños y adultos tratados con sebelipasa alfa en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC) y la frecuencia. Las frecuencias se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en lactantes tratados con sebelipasa alfa (N = 19 pacientes)

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferente del MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a Reacción anafiláctica ^b	Muy frecuentes
Trastornos oculares	Edema palpebral	Muy frecuentes
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea Erupción maculopapular	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Hipertermia	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Presencia de anticuerpos fármaco-específicos Temperatura corporal elevada Saturación de oxígeno disminuida Presión arterial aumentada Frecuencia cardíaca aumentada Frecuencia respiratoria aumentada	Muy frecuentes

^a Puede incluir: irritabilidad, agitación, vómitos, urticaria, eccema, prurito, palidez e hipersensibilidad al fármaco.

^b Se observó en 3 pacientes lactantes tratados en los estudios clínicos. Basado en el término preferente «reacción anafiláctica» y la aplicación de los criterios de Sampson para la identificación de los signos/síntomas compatibles con anafilaxia.

Tabla 2: Reacciones adversas observadas en niños y adultos tratados con sebelipasa alfa (N = 106 pacientes)

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferente del MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^b	Muy frecuentes
	Reacción anafiláctica ^a	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuentes
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hiperemia Hipotensión	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea	Muy frecuentes
	Distensión abdominal	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea Erupción papular	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia	Muy frecuentes
	Malestar torácico Reacción en el lugar de la perfusión ^c	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Temperatura corporal elevada	Frecuentes

^a Se observó en 2 pacientes tratados en los estudios clínicos. Basado en el término preferente «reacción anafiláctica» y la aplicación de los criterios de Sampson para la identificación de los signos/síntomas compatibles con anafilaxia.

^b Puede incluir: escalofríos, eccema, edema laríngeo, náuseas, prurito, urticaria.

^c Incluye: extravasación en el lugar de la perfusión, dolor en el lugar de la perfusión y urticaria en el lugar de la perfusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Cinco de los 125 (4 %) pacientes, incluidos 3 de 19 (16 %) lactantes y 2 de 106 (2 %) niños y adultos, tratados con sebelipasa alfa en ensayos clínicos presentaron signos y síntomas graves compatibles con la anafilaxia a la sebelipasa alfa. La anafilaxia se produjo durante la perfusión incluso hasta 1 año después del inicio del tratamiento.

En los ensayos clínicos, 59 de los 125 (47 %) pacientes tratados con sebelipasa alfa, incluidos 13 de los 19 (68 %) lactantes y 46 de los 106 (43 %) niños y adultos, presentaron al menos 1 reacción de hipersensibilidad (seleccionada con un conjunto validado y predeterminado de términos agrupados para identificar posibles reacciones de hipersensibilidad). Los signos y síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad o que pudieran estar relacionados con la misma que se observaron en dos o más pacientes fueron, entre otros, dolor abdominal, agitación, broncoespasmo, escalofríos, diarrea, edema palpebral, eccema, edema facial, hipertensión, irritabilidad, edema laríngeo, inflamación labial, náuseas, edema, palidez, prurito, pirexia/temperatura corporal aumentada, erupción, taquicardia, urticaria y vómitos. La mayoría de las reacciones se produjeron durante la perfusión o en las 4 horas posteriores.

Hiperlipidemia transitoria

Compatible con su mecanismo de acción conocido, se han observado aumentos asintomáticos del colesterol circulante y los triglicéridos tras el inicio del tratamiento. Estos aumentos se han producido normalmente durante las 2-4 primeras semanas y han mejorado durante las 8 semanas siguientes de tratamiento. Ver sección 5.1.

Inmunogenia

Existe un potencial de inmunogenia (ver sección 4.4). Los pacientes han desarrollado anticuerpos antifármaco (AAF) contra la sebelipasa alfa. En comparación con los niños y los adultos, se observó una mayor incidencia de la positividad de AAF en la población de lactantes (10 pacientes de 19).

De los 125 pacientes con deficiencia de LAL incluidos en los estudios clínicos, 19 de 125 (15,0 %) dieron positivo para anticuerpos antifármaco (AAF) en algún momento posterior al inicio del tratamiento con sebelipasa alfa (9 niños y pacientes adultos y 10 lactantes). En el caso de los niños y adultos con deficiencia de LAL, la positividad de AAF fue transitoria, registrándose títulos de AAF generalmente bajos. Se observó persistencia de la positividad de AAF en los 10 lactantes y persistencia de AAF de títulos altos en 3 de los 10 lactantes. De esos 19 pacientes, 11 (58 %) también mostraron presencia de actividad inhibitoria de anticuerpos (AcN) en algún momento posterior al inicio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos, se estudiaron dosis de sebelipasa alfa de hasta 7,5 mg/kg una vez a la semana y no se identificaron signos o síntomas específicos tras recibir las dosis más altas. Para conocer el tratamiento de las reacciones adversas, ver las secciones 4.4 y 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, enzimas; Código ATC: A16AB14

Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL)

La deficiencia de LAL es una enfermedad rara asociada a una morbimortalidad significativa, que afecta a personas desde la infancia hasta la edad adulta. La deficiencia de LAL que se presenta en lactantes es una urgencia médica con una progresión rápida de la enfermedad durante un periodo de semanas, que suele ser mortal durante los 6 primeros meses de vida. La deficiencia de LAL es un trastorno autosómico recesivo del almacenamiento lisosomal que se caracteriza por un defecto genético que conlleva una disminución marcada o una pérdida en la actividad de la enzima de la lipasa ácida lisosomal (LAL).

La actividad enzimática deficiente de la LAL supone la acumulación lisosomal de ésteres de colesterol y triglicéridos en diversas poblaciones celulares, órganos y sistemas de órganos, entre ellos los hepatocitos y los macrófagos. En el hígado, dicha acumulación provoca hepatomegalia, aumento del contenido de grasas hepáticas, elevación de las transaminasas que indica una lesión hepática crónica y progresión a fibrosis, cirrosis y complicaciones de hepatopatía en fase terminal. En el bazo, la deficiencia de LAL conlleva esplenomegalia, anemia y trombocitopenia. La acumulación de lípidos en la pared intestinal provoca malabsorción y retraso del crecimiento. La dislipidemia es frecuente con

niveles altos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y triglicéridos y con niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL), y se asocia a un aumento del contenido graso del hígado y a elevaciones de las transaminasas. Además de la hepatopatía, los pacientes con deficiencia de LAL sufren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de arterioesclerosis acelerada.

Mecanismo de acción

Sebelipasa alfa es una lipasa ácida lisosomal humana recombinante (rhLAL).

Sebelipasa alfa se fija a los receptores de la superficie celular a través de glicanos expresados en la proteína y posteriormente se internaliza en lisosomas. La sebelipasa alfa cataliza la hidrólisis lisosomal de los ésteres de colesterol y triglicéridos en colesterol libre, glicerol y ácidos grasos libres. La sustitución de la actividad enzimática de LAL da lugar a reducciones en el contenido graso del hígado y de las transaminasas, y permite el metabolismo de los ésteres de colesterol y los triglicéridos en el lisosoma, lo que a su vez provoca reducciones del colesterol LDL, colesterol no HDL y los triglicéridos, así como un aumento del colesterol HDL. La mejora del crecimiento se produce como resultado de una reducción del sustrato en el intestino.

Estudios clínicos

Lactantes con deficiencia de LAL

Estudio LAL-CL03

LAL-CL03 fue un estudio multicéntrico, abierto y de un solo grupo de sebelipasa alfa en 9 pacientes menores de 24 meses con un diagnóstico confirmado de deficiencia de LAL y retraso del crecimiento con inicio antes de cumplir los 6 meses de edad. La mediana de edad de los pacientes en el momento de iniciar la administración fue de 3 meses (intervalo: de 1 a 6 meses). La mediana de duración de la exposición a la sebelipasa alfa fue de 55,6 meses por paciente (intervalo = de 1 día a 60 meses). Los pacientes recibieron una dosis semanal de 0,35 mg/kg de sebelipasa alfa durante las dos primeras semanas y, a continuación, una dosis semanal de 1 mg/kg. Basándose en la respuesta clínica, el aumento de la dosis hasta una administración semanal de 3 mg/kg se produjo entre 1 y 20 meses después de iniciar el tratamiento con una dosis semanal de 1 mg/kg para 6 pacientes. A 2 de estos 6 pacientes se les aumentó posteriormente la dosis a 5 mg/kg una vez a la semana, como permitía el protocolo del estudio.

Se evaluó la eficacia comparando la experiencia en cuanto a la supervivencia de los pacientes tratados con sebelipasa alfa que sobrevivían al cabo de 12 meses de edad en el estudio LAL-CL03 con una cohorte histórica de lactantes no tratados que presentaban deficiencia de LAL y características clínicas similares. En LAL-CL03, 6 de 9 lactantes tratados con sebelipasa alfa sobrevivieron durante más de 12 meses (supervivencia a 12 meses del 67 %, IC del 95 %: del 30 % al 93 %). Con un tratamiento continuado hasta los 48 meses de edad, un paciente adicional falleció a los 15 meses de edad. En la cohorte histórica, 0 de 21 pacientes sobrevivieron más allá de los 8 meses de edad (supervivencia a 12 meses del 0 %, IC del 95 %: del 0 % al 16 %).

La sebelipasa alfa dio lugar a mejorías en los niveles de alanina transaminasa (ALT)/aspartato transaminasa (AST) (lo que indica una disminución del daño hepático) y en el aumento de peso; las mejorías se observaron en las primeras semanas de tratamiento y se mantuvieron hasta el final del estudio. Entre el inicio y la semana 240 (mes 60), las reducciones medias de ALT y AST fueron de -43,5 U/l y -45,25 U/l, respectivamente. Entre el inicio y la semana 240, el percentil medio de peso por edad mejoró del 12,74 % al 43,17 %, mientras que las concentraciones medias de albúmina sérica aumentaron de 26,9 g/l a 31,98 g/l. El aumento de la dosis a 3 mg/kg una vez a la semana se asoció a mejorías adicionales en el aumento de peso, la linfadenopatía y la albúmina sérica.

Estudio LAL-CL08

LAL-CL08 fue un estudio multicéntrico y abierto de sebelipasa alfa en 10 lactantes ≤ 8 meses de edad con diagnóstico confirmado de deficiencia de LAL de progresión rápida que precisaba intervención urgente; presentaban, entre otros signos, una pronunciada distensión abdominal y hepatomegalia, retraso en el desarrollo, alteraciones de la coagulación, anemia grave o un hermano con un curso de deficiencia de LAL de progresión rápida.

La mediana de edad de los pacientes del estudio en la fecha de la primera perfusión de sebelipasa alfa fue de 3 meses (intervalo: de 0,5 a 4 meses). Ocho (80 %) pacientes finalizaron el estudio. La mediana de duración de la exposición fue de 34 meses (intervalo: de 1 a 37 meses). Se consideró que 2 (20 %) pacientes finalizaron anticipadamente por fallecimiento. Los 10 pacientes recibieron una dosis inicial de 1 mg/kg a la semana. A cada uno de los 9 pacientes que sobrevivieron más allá de la semana 4 se les aumentó la dosis a 3 mg/kg a la semana, y a 7 de estos pacientes se les aumentó posteriormente la dosis a 5 mg/kg a la semana, como permitía el protocolo del estudio. A un paciente se le aumentó nuevamente la dosis hasta 7,5 mg/kg a la semana. A 2 pacientes se les redujo posteriormente la dosis, reducción que tuvo lugar después de procedimientos de trasplante realizados con éxito; un paciente recibió un TMO y el otro, un TCMH. Los porcentajes (intervalos de confianza [IC] del 95 %) de los pacientes que sobrevivieron hasta los 12, 18, 24 y 36 meses de edad fueron del 90 % (55,5 %, 99,7 %), 80 % (44,4 %, 97,5 %), 80 % (44,4 %, 97,5 %) y 75 % (34,9 %, 96,8 %), respectivamente. Dos pacientes tenían < 36 meses de edad en el momento de finalizar el estudio y se les excluyó del análisis de supervivencia a los 36 meses. Se observaron reducciones de AST, gamma-glutamyl transferasa (GGT) y bilirrubina total, así como aumentos de la albúmina sérica en la población general del estudio, con medianas de cambio desde el inicio hasta la última evaluación de -34,5 U/l, -66,67 UI/l, -63,64 $\mu\text{mol/l}$ y 33,33 g/l, respectivamente.

La estatura y el peso aumentaron progresivamente. Las medianas de cambios desde el inicio en las puntuaciones Z del peso para la estatura disminuyeron hasta la semana 4. A partir de la semana 24, se registraron mejorías constantes. En la semana 144, la mediana de cambio (intervalo) en las puntuaciones Z del peso para la estatura fue de 3,07 (-1,0; 5,3) desde el inicio.

Niños y adultos con deficiencia de LAL

Estudio LAL-CL02

LAL-CL02 fue un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 66 niños y adultos con deficiencia de LAL. A los pacientes se les asignó aleatoriamente un tratamiento con 1 mg/kg de sebelipasa alfa ($n = 36$) o bien con placebo ($n = 30$) una vez cada dos semanas durante un periodo doble ciego de 20 semanas de duración. La mediana de edad en el momento de la aleatorización fue de 16,5 años, intervalo de 4 a 58 años (el 36 % tenía menos de 12 años y el 71 %, menos de 18 años). En el momento de la entrada en el estudio, se requirió que los pacientes presentasen unas concentraciones de ALT $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN). La mayoría de los pacientes (58 %) tenía unos niveles de colesterol LDL > 190 mg/dl en el momento de la entrada en el estudio, y el 24 % de los pacientes con colesterol LDL > 190 mg/dl recibían medicamentos hipolipemiantes. De los 32 pacientes a los que se les realizó una biopsia hepática en el momento de la entrada en el estudio, el 100 % presentaba fibrosis y el 31 % cirrosis. El intervalo de edad de los pacientes con cirrosis confirmada mediante biopsia fue de 4-21 años.

Se evaluaron los siguientes criterios de valoración: normalización de la ALT, disminución del colesterol LDL, disminución del colesterol no HDL, normalización de la AST, disminución de los triglicéridos, aumento del colesterol HDL, disminución del contenido graso del hígado evaluada mediante resonancia magnética de eco gradiente multieco (MEGE-MRI) y mejora de la esteatosis hepática medida mediante morfometría.

Se observó una mejora estadísticamente significativa en diversos criterios de valoración en el grupo tratado con sebelipasa alfa en comparación con el grupo tratado con placebo una vez finalizado el periodo doble ciego de 20 semanas del estudio, tal y como se indica en la Tabla 3. La reducción absoluta en la concentración media de ALT fue de - 57,9 U/l (-53 %) en el grupo tratado con sebelipasa alfa y -6,7 U/l (-6 %) en el grupo con placebo.

Tabla 3: Criterios de valoración principales y secundarios de la eficacia en LAL-CL02

Criterio de valoración	Sebelipasa alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	Valor P ^d
Criterio de valoración principal			
Normalización de la ALT ^a	31 %	7 %	0,0271
Criterios de valoración secundarios			
Colesterol LDL, cambio % medio respecto al inicio	-28 %	-6 %	< 0,0001
Colesterol no HDL, cambio % medio respecto al inicio	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalización de la AST ^b	42 %	3 %	0,0003
Triglicéridos, cambio % medio respecto al inicio	-25 %	-11 %	0,0375
Colesterol HDL, cambio % medio respecto al inicio	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Contenido de grasa del hígado ^c , cambio % medio respecto al inicio	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Proporción de pacientes que lograron la normalización, definida como 34 o 43 U/l dependiendo de la edad y el sexo.

^b Proporción de pacientes que lograron la normalización, definida como 34 o 43 U/l dependiendo de la edad y el sexo. Evaluado en pacientes con valores iniciales anómalos (n = 36 para sebelipasa alfa; n = 29 para el placebo).

^c Evaluado en pacientes a los que se han realizado exploraciones MEGE-MRI (n = 32 para sebelipasa alfa; n = 25 para el placebo).

^d Los valores P se obtienen a partir de la prueba exacta de Fisher para los criterios de valoración de la normalización y la prueba de orden de Wilcoxon para todos los demás criterios de valoración.

En un subconjunto de pacientes (n = 26) se disponía de biopsias hepáticas emparejadas del inicio y la semana 20. De los pacientes con biopsias hepáticas emparejadas, el 63 % (10/16) de los pacientes tratados con sebelipasa alfa presentó una mejora en la esteatosis hepática (una reducción de al menos ≥ 5 %) medida mediante morfometría frente a un 40 % (4/10) de los pacientes tratados con placebo. Esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico.

Periodo abierto

Los pacientes que participaron en el estudio LAL-CL02 reunían las condiciones para continuar en el periodo abierto del estudio. Sesenta y seis pacientes entraron en el primer periodo abierto (hasta 130 semanas) con una dosis de sebelipasa alfa de 1 mg/kg una vez cada dos semanas. En el caso de los pacientes que recibieron sebelipasa alfa durante el periodo de doble ciego, se mantuvieron las reducciones de las concentraciones de ALT durante las 20 primeras semanas de tratamiento y se observaron otras mejoras en los parámetros lipídicos, incluidas las concentraciones de colesterol LDL y colesterol HDL. A 12 de los 66 pacientes del periodo abierto se les aumentó la dosis hasta 3 mg/kg cada dos semanas en función de la respuesta clínica.

Los pacientes tratados con placebo presentaron unos niveles persistentemente elevados de transaminasas en suero y unos niveles anómalos de lípidos en suero durante el periodo de doble ciego. En la línea de lo observado en los pacientes tratados con sebelipasa alfa durante el periodo de doble ciego, el inicio del tratamiento con sebelipasa alfa durante el periodo abierto se asoció a una mejora rápida de las concentraciones de ALT y de los parámetros lipídicos, incluidas las concentraciones de colesterol LDL y HDL.

Las mejorías en los niveles de ALT y en los parámetros de lípidos (niveles de colesterol LDL y colesterol HDL) se mantuvieron durante el periodo de tratamiento ampliado abierto hasta 256 semanas (5 años), con una duración media total del tratamiento de 42,5 meses.

Estudio LAL-CL01/LAL-CL04

En un estudio aparte (LAL-CL01/LAL-CL04) en el que participaron pacientes adultos con deficiencia de LAL, las mejoras en las concentraciones de lípidos y transaminasas en suero se mantuvieron a lo largo del periodo de tratamiento de 260 semanas. Ocho de nueve pacientes pasaron del estudio LAL-CL01 al cabo de 4 semanas de tratamiento (0,35 mg/kg a la semana, 1 mg/kg a la semana o 3 mg/kg a la semana) al estudio LAL-CL04 (1 mg/kg cada 2 semanas o 3 mg/kg cada 2 semanas); de estos, 5 pacientes recibieron una dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas y 3 pacientes recibieron una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas. Se observaron aumentos de las transaminasas en suero y del colesterol LDL, y disminuciones del colesterol HDL durante el periodo en el que los pacientes dejaron de recibir tratamiento con sebelipasa alfa.

Estudio LAL-CL06

LAL-CL06 fue un estudio multicéntrico y abierto en 31 niños y adultos con deficiencia de LAL y se diseñó para incluir a pacientes que tal vez no reunían los requisitos necesarios para participar en los estudios clínicos anteriores por motivos de edad, progresión de la enfermedad, tratamiento previo con células madre hematopoyéticas o trasplante de hígado, manifestaciones menos frecuentes de la enfermedad o características de la enfermedad que impedían la participación en un estudio controlado con placebo. Al menos 4 de los pacientes del estudio debían tener entre 2 y 4 años de edad. El estudio consistió en un periodo de selección de hasta 45 días, un periodo de tratamiento de hasta 96 semanas y un periodo de tratamiento ampliado de hasta 48 semanas (para un total de hasta 144 semanas de tratamiento). La mediana de duración de la exposición a sebelipasa alfa fue de 33 meses (intervalo: de 14 a 33,5 meses).

Veintiocho de los 31 pacientes completaron el periodo de tratamiento de 96 semanas (1 paciente interrumpió el tratamiento en la semana 61 debido a la retirada del consentimiento, 1 paciente hizo lo mismo en la semana 64 debido a un embarazo y 1 paciente lo hizo en la semana 76 debido al cambio a un tratamiento comercial). Veinticinco de los 28 pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 96 semanas siguieron recibiendo tratamiento con sebelipasa alfa durante el periodo de tratamiento ampliado. Los 31 pacientes recibieron sebelipasa alfa en una dosis inicial de 1 mg/kg cada 2 semanas. Trece de los 31 pacientes recibieron aumentos de la dosis, como permitía el protocolo del estudio. Once de estos 13 pacientes recibieron un aumento de la dosis inicial de 1 mg/kg cada 2 semanas a 3 mg/kg cada 2 semanas, y 4 de estos pacientes recibieron un aumento de dosis adicional a 3 mg/kg a la semana.

Las transaminasas en suero (ALT/AST) estaban elevadas al inicio del estudio en aproximadamente el 75 % de los pacientes, y en torno a la mitad de los pacientes tenían niveles >1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Las reducciones de ALT y AST resultaron evidentes en la semana 4 y se mantuvieron durante el tratamiento a largo plazo con sebelipasa alfa, con cambios medios desde el inicio hasta la semana 144 de -40,3 U/l (-32,0 %) y -42,2 U/l (34,2 %), respectivamente.

Se observaron aumentos transitorios del colesterol total, colesterol no HDL y colesterol LDL poco después del inicio del tratamiento (semana 4); posteriormente, los niveles se redujeron por debajo del valor inicial en la siguiente evaluación a la semana 8. Esta observación es coherente con la movilización de los sustratos lipídicos acumulados de los tejidos afectados y se ha apreciado en estudios clínicos anteriores de sebelipasa alfa. El tratamiento continuo a largo plazo con sebelipasa alfa produjo una mejoría en el perfil de lípidos en suero, con cambios medios desde el inicio hasta la semana 144 de colesterol LDL, triglicéridos y colesterol no HDL de -54,2 mg/dl, -47,5 mg/dl y -63,7 mg/dl, respectivamente, y cambios porcentuales medios de -31,2 %, -19,1 % y -30,3 %, respectivamente. Se observó un aumento de los niveles de colesterol HDL, con un incremento medio de 10,2 mg/dl desde el inicio hasta la semana 144 y un incremento porcentual medio del 39,7 %.

Datos de biopsias hepáticas en niños y adultos

La biopsia hepática es la norma aceptada para la evaluación histológica de la actividad de la enfermedad hepática y la fibrosis, a pesar de que acarrea limitaciones tales como la variabilidad del muestreo, las posibles complicaciones derivadas de una técnica invasiva y una puntuación subjetiva.

Las biopsias hepáticas de 59 pacientes inscritos en los estudios LAL-CL02 y LAL-CL06 fueron evaluadas por un patólogo independiente en un laboratorio central que desconocía el momento de la evaluación y la asignación del tratamiento. Todas las biopsias se evaluaron de forma semicuantitativa para determinar características histológicas como la puntuación de fibrosis de Ishak, inflamación portal, inflamación lobular, esteatosis macrovesicular y esteatosis microvesicular. Se empleó la morfometría asistida por ordenador para cuantificar el porcentaje de esteatosis, células fibrógenas, colágeno y macrófagos.

Las biopsias hepáticas fueron evaluables para determinar las puntuaciones de fibrosis de Ishak en 59 pacientes al inicio y 38 pacientes en el mes 12 (es decir, después de 12 meses de exposición a sebelipasa alfa). Hubo 36 pacientes con puntuaciones de Ishak tanto al inicio como en el mes 12.

Al inicio, 3 de 59 pacientes (5 %) tenían puntuaciones de Ishak de 0 (ausencia de fibrosis) y 15 (25 %) pacientes tenían puntuaciones de Ishak de 6, indicativas de cirrosis definida o avanzada. Las puntuaciones de Ishak mejoraron en el mes 12, cuando 9 de 38 pacientes (24 %) tuvieron puntuaciones de Ishak de 0 y 7 pacientes (18 %) tuvieron puntuaciones de Ishak de 6. En general, 31 de 36 pacientes (86,1 %) tuvieron puntuaciones de Ishak que habían mejorado o que no habían mostrado progresión en el mes 12. Hubo 10 pacientes (28 %) con una reducción ≥ 2 puntos en las puntuaciones de Ishak desde el inicio hasta el mes 12, incluidos cambios desde el estadio 2 hasta el estadio 0, desde el estadio 3 hasta los estadios 1 y 0, desde el estadio 5 hasta el estadio 0 (reducción >3 puntos) y desde el estadio 6 hasta los estadios 4 y 3. En general, estos 10 pacientes con una reducción de las puntuaciones de Ishak ≥ 2 puntos también presentaron mejorías sustanciales en otras evaluaciones relacionadas con el estudio, como la reducción de ALT, colesterol LDL, colesterol HDL y colesterol no HDL durante el mismo periodo de tiempo.

Según los criterios de selección, se esperaba que los pacientes del estudio LAL-CL06 presentaran en general más casos de cirrosis y de enfermedad intratable que los pacientes del estudio LAL-CL02, como consecuencia de una enfermedad hepática más avanzada al inicio del estudio. Los hallazgos de la biopsia hepática en los estudios LAL-CL02 y LAL-CL06 fueron coherentes entre sí. Al inicio, en ambos estudios, la mayoría de los pacientes presentaba esteatosis microvesicular (57 de 59, 97 %), incluidos 45 de 59 pacientes (76 %) con una puntuación de 4 (escala de 0-4, donde «grave» se define como 4 y es equivalente a >66 % de afectación/sustitución de hepatocitos), según lo esperado por la enfermedad subyacente. En el mes 12, el porcentaje de pacientes con esteatosis microvesicular grave disminuyó, con 17 de 38 pacientes (45 %) que presentaban >66 % de afectación/sustitución de hepatocitos (puntuación 4).

Población pediátrica

Ochenta y ocho de los 125 pacientes (70 %) que recibieron sebelipasa alfa durante los ensayos clínicos pertenecían al intervalo de edad pediátrico y adolescente (de 1 mes a 18 años) en el momento de recibir la primera dosis. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8 y 5.1.

Registro de deficiencia de LAL

Se alienta a los profesionales médicos o sanitarios a que participen y que inscriban a todos los pacientes diagnosticados con deficiencia de LAL en el registro de deficiencia de LAL.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de sebelipasa alfa en niños y adultos se determinaron a partir de un análisis farmacocinético de una población de 102 pacientes con deficiencia de LAL que recibieron perfusiones intravenosas de sebelipasa alfa en 4 estudios clínicos, LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 y LAL-CL06 (Tabla 4).

Los parámetros farmacocinéticos y de exposición de sebelipasa alfa previstos en los ensayos clínicos se presentan por grupo de edad en la **Error! Reference source not found.4**.

Tabla 4: Media (DE) de los parámetros farmacocinéticos y de exposición previstos tras la administración repetida de 1 mg/kg de sebelipasa alfa en pacientes con deficiencia de LAL por grupo de edad

Parámetro	Edad <4 años (N = 5)	Edad de 4 a <12 años (N = 32)	Edad de 12 a <18 años (N = 34)	≥18 años (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 _{ee} (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 _{ee} (ng × h/ml)	521 (174)	1410 (774)	1610 (658)	2060 (793)
C _{máx,ee} (ng/ml)	247 (80,6)	679 (370)	786 (315)	997 (367)

Nota: Las estimaciones se derivan de los datos obtenidos de los estudios LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 y LAL-CL06.

AUC_{ee} = área bajo la curva de concentración sérica y tiempo en estado de equilibrio; CL = aclaramiento;

C_{máx,ee} = concentración sérica máxima observada en estado de equilibrio; FC = farmacocinética;

Q = aclaramiento periférico; t_{1/2β} = semivida de eliminación terminal; V_c = volumen de distribución central;

V_{ee} = volumen de distribución en estado de equilibrio

Linealidad/no linealidad

No se puede establecer ninguna conclusión sobre la linealidad de la farmacocinética de sebelipasa alfa debido a la escasez de datos a exposiciones superiores. No se observa acumulación de fármaco después de la administración de 1 mg/kg o 3 mg/kg una vez cada dos semanas, aunque las observaciones correspondientes a la acumulación de fármaco con dosis de 3 mg/kg cada dos semanas se basan en un número limitado de pacientes. No se espera que se produzca una acumulación posterior a una dosis semanal a partir de un aclaramiento relativamente rápido del fármaco.

Poblaciones especiales

Durante un análisis de covariables del modelo farmacocinético poblacional de sebelipasa alfa, se observó que la edad, el sexo y la maduración enzimática no tenían un impacto significativo sobre el CL (aclaramiento del fármaco) ni el V_c (volumen de distribución central) de sebelipasa alfa. El peso corporal y el área de superficie corporal son covariables significativas en el CL. Sebelipasa alfa no se ha investigado en pacientes de 65 o más años.

Se dispone de una cantidad limitada de información sobre la farmacocinética de sebelipasa alfa en personas que no sean de raza blanca.

Sebelipasa alfa es una proteína y se espera que se degrade metabólicamente a través de la hidrólisis peptídica. Por este motivo, no se espera que la alteración de la función hepática afecte a la farmacocinética de sebelipasa alfa. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

La eliminación renal de sebelipasa alfa se considera una vía menor de su aclaramiento. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia renal grave.

Inmunogenia

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de desarrollo de inmunogenia (ver sección 4.8).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos, o de fertilidad, desarrollo embriofetal y peri y posnatal en ratas y conejos. No se ha observado toxicidad crónica en los estudios en monos cynomolgous jóvenes con dosis de hasta 3 veces más altas que la dosis recomendada para lactantes y 10 veces más altas que la dosis recomendada para adultos y niños para los seres humanos. Del mismo modo, no se observaron efectos adversos en los estudios de desarrollo embriofetal de ratas y conejos ni en los estudios de fertilidad y de desarrollo peri y posnatal de ratas, en ambos casos con dosis de hasta 10 veces más altas que la dosis para adultos y niños.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutágeno y cancerígeno de sebelipasa alfa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio
Ácido cítrico monohidrato
Albúmina sérica humana
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir: 2 años.

Tras dilución: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso hasta un máximo de 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, o hasta 12 horas a menos de 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación hasta el momento del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a entre 2 °C y 8 °C ni las 12 horas a un máximo de 25 °C a no ser que la dilución se realice en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (tipo I) con tapón de caucho de butilo siliconado y sello de aluminio y precinto desprendible de plástico, con 10 ml de concentrado.

Tamaño del envase: 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de KANUMA está diseñado exclusivamente para un solo uso. KANUMA se debe diluir en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) mediante técnica aséptica.

La solución diluida se debe administrar a los pacientes por medio de un equipo de perfusión con baja fijación de proteínas que cuente con un filtro en línea de 0,2 µm con baja fijación de proteínas, y con un área superficial mayor de 4,5 cm² según esté disponible para evitar la oclusión del filtro.

Preparación de la perfusión de sebelipasa alfa

KANUMA se debe preparar y usar siguiendo los pasos que se indican a continuación. Se debe utilizar una técnica aséptica.

- El número de viales que se diluirán para la perfusión se determinará a partir del peso del paciente y de la dosis prescrita.
- Se recomienda dejar que los viales de KANUMA alcancen una temperatura de entre 15 °C y 25 °C antes de su dilución para reducir al mínimo la posibilidad de que se formen partículas proteicas de sebelipasa alfa en la solución. No se deben dejar los viales fuera de la nevera más de 24 horas antes de la dilución para la perfusión. Los viales no se deben congelar ni calentar (tampoco en el microondas) y deben protegerse de la luz.
- Los viales no se deben agitar. Antes de la dilución, se debe inspeccionar visualmente el concentrado de los viales; el concentrado debe ser entre claro y ligeramente opalescente, entre incoloro y ligeramente coloreado (amarillento). Debido a la naturaleza proteica del medicamento, es posible que se observen partículas finas (por ejemplo, delgadas fibras traslúcidas) en el concentrado del vial, lo cual se considera aceptable para el uso.
- No se debe usar el concentrado si aparece turbio o con materias extrañas.
- Se deben extraer lentamente hasta 10 ml de concentrado de cada vial y diluirse en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). En la Tabla 5 se pueden ver los volúmenes totales recomendados de perfusión por intervalo de peso. La solución se debe mezclar con cuidado, sin agitarla.

Tabla 5: Volúmenes de perfusión recomendados*

Intervalo de peso (kg)	Dosis de 1 mg/kg	Dosis de 3 mg/kg	Dosis de 5 mg/kg**
	Volumen total de la perfusión (ml)	Volumen total de la perfusión (ml)	Volumen total de la perfusión (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

* El volumen de la perfusión se debe basar en la dosis prescrita y se debe preparar para alcanzar una concentración final de sebelipasa alfa de 0,1-1,5 mg/ml.

** Para los pacientes con deficiencia de LAL en los 6 primeros meses de vida y que no logran una respuesta clínica óptima con una dosis de 3 mg/kg.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1033/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/agosto/2015
Fecha de la última renovación: 23/abril/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y> FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Reino Unido

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de Kanuma en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del material informativo, incluidos los materiales de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El material informativo tiene como finalidad fomentar que los profesionales sanitarios inscriban a pacientes en el registro prospectivo de la enfermedad y de resultados clínicos en pacientes con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de Kanuma (registro de deficiencia de LAL), con especial atención a las reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el desarrollo de anticuerpos antifármaco (AAF) que afecten a la respecta al fármaco.

El TAC se asegurará de que en todos los Estados Miembros en los que se comercialice Kanuma todos los profesionales sanitarios que se prevea que usen este producto tengan acceso al material informativo. Dicho material debería incluir lo siguiente:

- Resumen de las características del producto
- Guía para profesionales sanitarios

La guía para profesionales sanitarios incluirá los siguientes elementos fundamentales:

- Advertencia y precauciones relativas al riesgo de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el desarrollo de AAF, con especial atención a los síntomas, el momento de la manifestación y la intensidad.
- Información sobre cómo tratar a los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia.
- Detalles sobre cómo supervisar el posible desarrollo de AAF tras el inicio del tratamiento con Kanuma, especialmente en el caso de los pacientes que reciban este tratamiento y que desarrollen reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes o una posible pérdida de la respuesta clínica.
- Información para profesionales sanitarios que es responsabilidad del TAC para posibilitar la prueba de monitorización de pacientes con un resultado positivo para AAF, incluidas las modalidades para solicitar la prueba.
- Información sobre el registro de deficiencia de LAL en curso, incluida la importancia de inscribir pacientes, incluidos aquellos que no estén siendo tratados con Kanuma, y las modalidades de participación.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): registro de deficiencia de LAL: registro sin intervención, multicéntrico y prospectivo de la enfermedad y los resultados clínicos de pacientes con deficiencia de lipasa ácida lisosomal para comprender mejor la enfermedad, su progresión y cualquier complicación asociada, así como para evaluar la eficacia (normalización de la función hepática) y la seguridad a largo plazo de Kanuma (en particular, reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el desarrollo de anticuerpos antifármaco que pueda afectar sobre la respuesta al fármaco) de conformidad con el protocolo acordado.	<p>Informes intermedios previstos cada dos años</p> <p>Informe final del estudio previsto para enero de 2027</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KANUMA 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
sebelipasa alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado contiene 2 mg de sebelipasa alfa. Cada vial contiene 20 mg de sebelipasa alfa en 10 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Citrato de sodio

Ácido cítrico monohidrato

Albúmina sérica humana

Agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 10 ml

20 mg/10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Exclusivamente de un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa tras dilución.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1033/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE 10 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

KANUMA 2 mg/ml concentrado estéril
sebelipasa alfa
Vía IV tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg/10 ml

6. OTROS

Conservar en nevera.
No congelar.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

KANUMA 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión sebelipasa alfa (sebelipasa alfa)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudieran tener usted o su hijo. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es KANUMA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir KANUMA
3. Cómo se administra KANUMA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KANUMA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KANUMA y para qué se utiliza

KANUMA contiene el principio activo sebelipasa alfa. Sebelipasa alfa es similar a la enzima producida de forma natural, la lipasa ácida lisosomal (LAL), que utiliza el organismo para descomponer las grasas. Se utiliza para tratar a pacientes de todas las edades con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (deficiencia de LAL).

La deficiencia de LAL es una enfermedad genética que causa daños hepáticos, aumento de los niveles sanguíneos de colesterol y otras complicaciones debido a la acumulación de determinados tipos de grasas (ésteres de colesterol y triglicéridos).

Cómo actúa KANUMA

Este medicamento es una terapia de restitución enzimática, lo que significa que reemplaza la enzima LAL defectuosa o ausente en los pacientes con deficiencia de LAL. Actúa disminuyendo la acumulación de grasa que produce complicaciones médicas, incluidos trastornos del desarrollo, daños hepáticos y complicaciones cardíacas. También mejora las concentraciones sanguíneas de grasas, incluidos los valores elevados de colesterol LDL (colesterol malo) y triglicéridos.

2. Qué necesita saber antes de recibir KANUMA

Usted no debe recibir Kanuma

- Si usted o su hijo han experimentado reacciones alérgicas potencialmente mortales a sebelipasa alfa que no puedan tratarse cuando usted o su hijo vuelvan a recibir el medicamento, al huevo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

- Si usted o su hijo reciben tratamiento con KANUMA, es posible que experimenten algún efecto adverso durante la perfusión para administrarles el medicamento o a lo largo de las horas

posteriores (ver sección 4). Esto se conoce como reacción a la perfusión y en algunos casos puede ser grave. Puede incluir una reacción alérgica que podría ser mortal y requerir tratamiento médico. La primera vez que usted o su hijo reciban KANUMA, un profesional sanitario les mantendrá en observación durante 1 hora para detectar cualquier signo de una reacción a la perfusión. **Consulte inmediatamente a un médico si usted o su hijo experimentan una reacción grave a la perfusión de este tipo.** Si usted o su hijo sufren una reacción a la perfusión es posible que se le administren medicamentos adicionales para tratar o ayudar a prevenir otras reacciones. Estos medicamentos incluyen antihistamínicos, medicamentos reductores de la fiebre y/o corticoesteroides (un tipo de antiinflamatorio).

En caso de que la reacción a la perfusión sea grave, su médico puede detener la perfusión de KANUMA y comenzar a administrarle a usted o su hijo un tratamiento médico adecuado.

- Durante el tratamiento, se pueden desarrollar proteínas sanguíneas contra KANUMA, también llamadas anticuerpos antifármacos. Consulte a su médico si experimenta una disminución de la eficacia con KANUMA.
- Este medicamento puede contener proteínas del huevo. Si usted o su hijo presentan antecedentes de alergia a los huevos, debe informár a su médico o enfermero (Ver **Usted no debe recibir KANUMA**).

Uso de KANUMA con otros medicamentos

Informe a su médico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de sebelipasa alfa en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, no debe recibir KANUMA si está embarazada.

Lactancia

Se desconoce si sebelipasa alfa se excreta en la leche materna. Consulte a su médico si está dando el pecho o tiene intención de hacerlo. Su médico le ayudará entonces a decidir si interrumpe la lactancia o si interrumpe el tratamiento con KANUMA teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con KANUMA para la madre.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de KANUMA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Los efectos adversos de sebelipasa alfa incluyen mareos que podrían afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

KANUMA contiene sodio

Este medicamento, cuando se diluye con una solución para perfusión para administración intravenosa de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) contiene 33 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) a la dosis recomendada. Esto equivale al 1,7 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Consulte a su médico si usted o su hijo están siguiendo una dieta baja en sodio.

3. Cómo se administra KANUMA

La dosis que reciban usted o su hijo se basará en su peso corporal.

Lactantes (<6 meses)

En el caso de los pacientes que presenten signos y síntomas de la enfermedad cuando sean lactantes, la dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg o 3 mg/kg una vez a la semana. Se podrán considerar ajustes en la dosis dependiendo de cómo responda al tratamiento su hijo.

Niños y adultos

La dosis recomendada es de 1 mg por cada kg de peso corporal una vez cada dos semanas a través de un sistema de perfusión intravenosa. Se puede considerar ajustar la dosis en función de lo bien que tu o tu hijo/a responda al tratamiento.

Cada perfusión tardará aproximadamente 1-2 horas. Es posible que el médico o enfermero les mantenga a usted o su hijo en observación durante una hora adicional tras la perfusión. El tratamiento con KANUMA se debe iniciar a la edad más temprana posible y está diseñado para su uso a largo plazo.

Su médico o enfermero le administrará KANUMA a usted o su hijo mediante una perfusión en una vena. El medicamento se debe diluir antes de que se le administre a usted o su hijo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han observado efectos adversos en pacientes durante la administración o poco después de esta (reacciones a la perfusión). Los efectos adversos más graves pueden incluir una reacción alérgica (observada de forma muy frecuente [puede afectar a más de 1 de cada 10 personas] en lactantes de menos de 6 meses o frecuentemente [puede afectar hasta 1 de cada 10 personas] en niños y adultos). Los síntomas incluyen dificultad para respirar, aceleración de la respiración, aceleración del ritmo cardíaco, malestar en el pecho, inflamación leve de los párpados, enrojecimiento de los ojos, moqueo, rubefacción, urticaria, picor, diarrea, palidez, sibilancia, nivel bajo de oxígeno en sangre, enrojecimiento de la piel e irritabilidad. **Consulte inmediatamente a un médico si usted o su hijo experimentan síntomas de este tipo.** Si usted o su hijo presentan una reacción a la perfusión es posible que se le administren medicamentos adicionales para tratar o ayudar a prevenir otras reacciones. En caso de que la reacción a la perfusión sea grave, su médico puede detener la perfusión intravenosa de KANUMA y comenzar a administrarle un tratamiento médico adecuado.

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) observados en lactantes (de 1 a 6 meses de edad):

Hipersensibilidad (irritabilidad, agitación, vómitos, urticaria, eccema, prurito, palidez e hipersensibilidad a los fármacos), reacciones alérgicas graves (reacciones anafilácticas)
Inflamación de los párpados
Aceleración del ritmo cardíaco
Dificultad para respirar
Diarrea, vómitos
Sarpullido, sarpullido con lesiones elevadas
Fiebre
Disminución del oxígeno en la sangre, tensión arterial aumentada, respiración acelerada, desarrollo de proteínas sanguíneas

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a 1 de cada 10 personas o más) observados en niños y adolescentes (de 4 a 18 años de edad) y en adultos:

Hipersensibilidad (escalofríos, eccema, edema laríngeo, náuseas, prurito y urticaria)
Mareo
Dolor de estómago, diarrea
Cansancio, fiebre

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) observados en niños y adolescentes (de 4 a 18 años de edad) y en adultos:

Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica)
Aceleración del ritmo cardíaco
Enrojecimiento de la piel, tensión arterial baja

Dificultad para respirar
Hinchazón abdominal
Sarpullido, enrojecimiento de la piel
Malestar en el pecho, reacción en el lugar de la perfusión

La frecuencia, el tipo y la intensidad de los efectos adversos en niños son similares a los que se observan en adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de KANUMA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de EXP/CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. No agitar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Se recomienda utilizar inmediatamente las soluciones diluidas. Si no se usa inmediatamente, la solución diluida se puede almacenar hasta un máximo de 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, o hasta 12 horas a menos de 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de KANUMA

- El principio activo es sebelipasa alfa. Cada ml de concentrado contiene 2 mg de sebelipasa alfa. Cada vial contiene 20 mg de sebelipasa alfa en 10 ml de solución.
- Los demás componentes son citrato sódico (ver el apartado «KANUMA contiene sodio» en la sección 2), ácido cítrico monohidrato, albúmina sérica humana y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de KANUMA y contenido del envase

KANUMA se presenta como concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Se trata de una solución entre clara y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente coloreada.

Tamaño del envase: 1 vial con 10 ml de concentrado.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Reino Unido

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB
Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB
Tel: +46 0 8 557 727 50

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

Cada vial de KANUMA está diseñado exclusivamente para un solo uso. KANUMA se debe diluir en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) mediante una técnica aséptica. La solución diluida se debe administrar a los pacientes mediante un equipo de perfusión con baja fijación de proteínas que cuente con un filtro en línea de 0,2 µm con baja fijación de proteínas, y con un área superficial mayor de 4,5 cm² según esté disponible para evitar la oclusión del filtro.

Preparación de la perfusión de sebelipasa alfa

KANUMA se debe preparar y usar siguiendo los pasos que se indican a continuación. Se debe utilizar una técnica aséptica.

- a. El número de viales que se diluirán para la perfusión se determinará a partir del peso del paciente y de la dosis prescrita.
- b. Se recomienda dejar que los viales de KANUMA alcancen una temperatura de entre 15 °C y 25 °C antes de su dilución para reducir al mínimo la posibilidad de que se formen partículas proteicas de sebelipasa alfa en la solución. No se deben dejar los viales fuera de la nevera más de 24 horas antes de la dilución para la perfusión. Los viales no se deben congelar ni calentar (tampoco en el microondas) y deben protegerse de la luz.
- c. Los viales no se deben agitar. Antes de la dilución, se debe inspeccionar visualmente el concentrado de los viales; el concentrado debe ser entre claro y ligeramente opalescente, entre incoloro y ligeramente coloreado (amarillento). Debido a la naturaleza proteica del

medicamento, es posible que se observen partículas finas (por ejemplo, delgadas fibras traslúcidas) en el concentrado del vial, lo cual se considera aceptable para el uso.

- d. No se debe usar el concentrado si aparece turbio o con materias extrañas.
- e. Se deben extraer lentamente hasta 10 ml de concentrado de cada vial y diluirse en una solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %). En la Tabla 1 se pueden ver los volúmenes totales recomendados de perfusión por intervalo de peso. La solución se debe mezclar con cuidado, sin agitarla.

Tabla 1: Volúmenes de perfusión recomendados*

	Dosis de 1 mg/kg	Dosis de 3 mg/kg	Dosis de 5 mg/kg**
Intervalo de peso (kg)	Volumen total de la perfusión (ml)	Volumen total de la perfusión (ml)	Volumen total de la perfusión (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

* El volumen de la perfusión se debe basar en la dosis prescrita y se debe preparar para alcanzar una concentración final de sebelipasa alfa de 0,1-1,5 mg/ml.

** Para los pacientes con deficiencia de LAL en los 6 primeros meses de vida y que no logran una respuesta clínica óptima con una dosis de 3 mg/kg.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.