

▼ 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

Jeder ml Konzentrat enthält 2 mg Sebelipase alfa*.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 20 mg Sebelipase alfa.

* 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 mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit LAL-Mangel, anderen Stoffwechselstörungen oder chronischen Lebererkrankungen überwacht werden. KANUMA sollte von qualifiziertem medizinischen 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).

Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel, der während der ersten 6 Lebensmonate auftritt

Die empfohlene Anfangsdosis bei Säuglingen (< 6 Monate) mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel beträgt entweder 1 mg/kg oder 3 mg/kg, verabreicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion, abhängig vom klinischen Status des Patienten. Je nach Schwere der Erkrankung und bei raschem Fortschreiten der Erkrankung sollte eine höhere Anfangsdosis von 3 mg/kg in Betracht gezogen werden.

Dosissteigerungen sollten auf Grundlage eines suboptimalen Ansprechens anhand von klinischen und biochemischen Kriterien erwogen werden, darunter z. B. schlechtes Wachstum (insbesondere mittlerer Oberarmumfang), Verschlechterung von biochemischen Markern (z. B. Lebertransaminasen, Ferritin, C-reaktives Protein und Gerinnungsparameter), anhaltende oder sich verschlechternde Organomegalie, erhöhte Häufigkeit von interkurrenten Infektionen und anhaltende Verschlechterung anderer (z. B. gastrointestinaler) Symptome:

- Eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg sollte bei suboptimalem klinischem Ansprechen in Betracht gezogen werden;
- Eine weitere Dosissteigerung auf bis zu 5 mg/kg sollte bei persistierendem suboptimalem klinischem Ansprechen in Betracht gezogen werden.

Weitere Dosisanpassungen, wie eine Dosisreduzierung oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls, können im Einzelfall je nach Erreichen und Aufrechterhaltung der Therapieziele vorgenommen werden. In klinischen Studien wurden Dosen von 0,35 bis 5 mg/kg einmal wöchentlich untersucht, wobei ein Patient eine höhere Dosis von 7,5 mg/kg einmal wöchentlich erhielt. Dosen über 7,5 mg/kg wurden nicht untersucht.

Kinder und erwachsene Patienten mit LAL-Mangel

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. Eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal alle zwei Wochen sollte bei suboptimalem Ansprechen anhand von klinischen und biochemischen Kriterien in Erwägung gezogen werden, darunter z. B. schlechtes Wachstum, anhaltend keine Besserung oder eine Verschlechterung der biochemischen Marker (wie z. B. Parameter für eine Leberschädigung (ALT, AST), Fettstoffwechselformparameter (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyceride), persistierende oder sich verschlechternde Organomegalie sowie persistierende Verschlechterung anderer (z. B. gastrointestinaler) Symptome).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Aufgrund des derzeitigen Wissens über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Nach derzeitigen Erkenntnissen über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Sebelipase alfa wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa wurden bei Patienten über 65 Jahren nicht bewertet und es kann keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden (siehe Abschnitt 5.1).

Übergewichtige Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sebelipase alfa wurden bei übergewichtigen Patienten nicht eingehend bewertet, daher kann zum jetzigen Zeitpunkt keine alternative Dosierungsempfehlung für diese Patienten gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

KANUMA ist nur zur intravenösen (i. v.) Anwendung bestimmt.

Das gesamte Infusionsvolumen sollte über etwa 2 Stunden verabreicht werden. Eine 1-stündige Infusion kann für die Patienten in Betracht gezogen werden, die eine Dosierung von 1 mg/kg erhalten, nachdem die entsprechende Verträglichkeit beim Patienten bestätigt wurde. (Zu den empfohlenen Infusionsvolumina siehe Abschnitt 6.6.) 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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).

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Im Rahmen des klinischen Programms zu Sebelipase alfa wurden Patienten routinemäßig auf Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibodies* – ADAs) gegen Sebelipase alfa untersucht, um das Immunogenitätspotenzial von Sebelipase alfa zu ermitteln. Patienten mit positiven Tests auf ADAs wurden auch auf eine inhibitorische Antikörperaktivität untersucht. Das Vorliegen einer inhibitorischen Aktivität wurde in klinischen Studien zu verschiedenen Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn (Baseline) nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8). Insgesamt kann jedoch keine Schlussfolgerung bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Entwicklung von ADAs/NAbs und den damit verbundenen Überempfindlichkeitsreaktionen oder einem suboptimalen klinischen Ansprechen gezogen werden.

In klinischen Studien entwickelten 3 Patienten, die homozygot für eine Deletion waren, die beide Allele der Gene der lysosomalen sauren Lipase [LIPA] und der Cholesterin 25-Hydroxylase betraf, eine inhibitorische Antikörperaktivität, die mit einem suboptimalen klinischen Ansprechen assoziiert war. Diese Patienten erhielten entweder eine immunmodulatorische Behandlung allein oder in Kombination mit einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) oder einer Knochenmark-

transplantation (BMT, *bone marrow transplant*), was zu einem besseren klinischen Ansprechen auf Sebelipase alfa führte.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 33 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Es wird in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung 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 durch Cytochrom P450 vermittelte oder andere Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte 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 zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Sebelipase alfa zu unterbrechen ist/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 kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei der Anwendung von Sebelipase alfa wurde über unerwünschte Ereignisse wie Schwindelgefühl berichtet, das die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die unten beschriebenen Daten beziehen sich auf die Exposition von 125 Patienten gegenüber Sebelipase alfa bei Dosen von 0,35 mg/kg einmal alle zwei Wochen bis 7,5 mg/kg einmal wöchentlich in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlungsdauer reichte von 1 Tag bis 60,5 Monate (5 Jahre).

Von den 106 in klinische Studien aufgenommenen Kindern und Erwachsenen erhielten 102 (96,2 %) Sebelipase alfa mit einem Dosierungsschema von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen, mit einer mittleren Expositionsdauer von 33 Monaten (6,59 Monate). Die mittlere Expositionsdauer für die 19 in klinische Studien aufgenommenen Säuglinge betrug 35,5 Monate (1 Tag bis 60 Monate).

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die bei 4 % der Patienten in klinischen Studien auftraten, waren Anzeichen und Symptome von Anaphylaxie. Diese Anzeichen und Symptome umfassten thorakale Beschwerden, konjunktivale Hyperämie, Dyspnoe, Hyperämie, Augenlidödem, Rhinorrhoe, schwere Atemnot, Tachykardie, Tachypnoe, Reizbarkeit, Hitzegefühl, Pruritus, Urtikaria, Stridor, Hypoxie, Blässe und Diarrhoe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in Tabelle 1 auf Seite 3 beschreiben berichtete Nebenwirkungen bei Säuglingen, die Sebelipase alfa in klinischen Studien erhielten. Die Daten in Tabelle 2 auf Seite 3 beschreiben berichtete Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen, die Sebelipase alfa in klinischen Studien erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach folgender Konvention festgelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Von den 125 in klinischen Studien mit Sebelipase alfa behandelten Patienten traten bei 5 (4 %), einschließlich 3 von 19 Säuglingen (16 %) und 2 von 106 Kindern und Erwachsenen (2 %), schwerwiegende Anzeichen und Symptome von Anaphylaxie durch Sebelipase alfa auf. Auch 1 Jahr nach Behandlungsbeginn trat während der Infusion Anaphylaxie auf.

In klinischen Studien trat bei 59 von 125 (47 %) mit Sebelipase alfa behandelten Patienten, darunter 13 von 19 Säuglingen (68 %) und 46 von 106 (43 %) Kindern und Erwachsenen, mindestens 1 Überempfindlichkeitsreaktion auf (ausgewählt mithilfe einer im Voraus festgelegten Zusammenstellung von Begriffen, die zur Identifizierung möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen als Gruppe zusammengefasst

Tabelle 1: Gemeldete Nebenwirkungen bei Säuglingen, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden (N = 19 Patienten)

| MedDRA-Systemorganklasse | Bevorzugter MedDRA-Begriff | Häufigkeit |
|--|---|-------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit ^a Anaphylaktische Reaktion ^b | Sehr häufig |
| Augenerkrankungen | Augenlidödem | Sehr häufig |
| Herzkrankungen | Tachykardie | Sehr häufig |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Atemnot | Sehr häufig |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Erbrechen Diarrhoe | Sehr häufig |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Ausschlag makulo-papulöser Ausschlag | Sehr häufig |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie Hyperthermie | Sehr häufig |
| Untersuchungen | Vorliegen wirkstoffspezifischer Antikörper erhöhte Körpertemperatur verringerte Sauerstoffsättigung erhöhter Blutdruck erhöhte Herzfrequenz erhöhte Atemfrequenz | Sehr häufig |

- ^a Kann Folgendes einschließen: Reizbarkeit, Agitiertheit, Erbrechen, Urtikaria, Ekzem, Pruritus, Blässe und Arzneimittelüberempfindlichkeit.
^b Trat bei 3 Patienten im Säuglingsalter auf, die in klinischen Studien behandelt wurden. Basiert auf dem bevorzugten Begriff „anaphylaktische Reaktion“ und der Anwendung von Sampson-Kriterien zur Identifizierung von Anzeichen und Symptomen einer Anaphylaxie.

Tabelle 2: Gemeldete Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen, die mit Sebelipase alfa behandelt wurden (N = 106 Patienten)

| MedDRA-Systemorganklasse | Bevorzugter MedDRA-Begriff | Häufigkeit |
|--|---|-------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit ^b | Sehr häufig |
| | Anaphylaktische Reaktion ^a | Häufig |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindelgefühl | Sehr häufig |
| Herzkrankungen | Tachykardie | Häufig |
| Gefäßerkrankungen | Hyperämie Hypotonie | Häufig |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Dyspnoe | Häufig |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Abdominalschmerz Diarrhoe | Sehr häufig |
| | Aufgetriebener Bauch | Häufig |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Ausschlag papulöser Ausschlag | Häufig |
| | Fatigue Pyrexie | Sehr häufig |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Thorakale Beschwerden Reaktion an der Infusionsstelle ^c | Häufig |
| | Erhöhte Körpertemperatur | Häufig |
| Untersuchungen | Erhöhte Körpertemperatur | Häufig |

- ^a Trat in klinischen Studien bei 2 behandelten Patienten auf. Basiert auf dem bevorzugten Begriff „anaphylaktische Reaktion“ und der Anwendung der Sampson-Kriterien zur Identifizierung von Anzeichen und Symptomen einer Anaphylaxie.
^b Kann Folgendes einschließen: Schüttelfrost, Ekzem, Kehlkopfödem, Übelkeit, Pruritus, Urtikaria.
^c Umfasst: Extravasation an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle und Urtikaria an der Infusionsstelle.

wurden). Anzeichen und Symptome, die mit einer Überempfindlichkeitsreaktion einhergehen oder damit möglicherweise zusammenhängen und bei zwei oder mehr Patienten auftraten, umfassten unter anderem Abdominalschmerz, Agitiertheit, Bronchospasmus, Schüttelfrost, Diarrhoe, Augenlidödem, Ekzem, Gesichtsoedem, Hypertonie, Reizbarkeit, Kehlkopfödem, Anschwellen der Lippen, 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 asymptotische 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

Es besteht ein Potenzial für Immunogenität (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten kam es zur Entwicklung von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (ADAs) gegen Sebelipase alfa. Im Vergleich zu Kindern und Erwachsenen wurde bei Säuglingen ein vermehrtes Auftreten von ADA-Positivität festgestellt (10/19 Patienten).

Von den in die klinischen Studien aufgenommenen 125 Patienten mit LAL-Mangel waren 19/125 (15,0%) irgendwann nach Beginn der Behandlung mit Sebelipase alfa positiv für Anti-Wirkstoff-Antikörper (9 Kinder und Erwachsene sowie 10 Säuglinge). Bei Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel war die ADA-Positivität vorübergehend, wobei die gemeldeten ADA-Titer im Allgemeinen niedrig waren. Eine anhaltende ADA-Positivität wurde bei allen 10 Säuglingen beobachtet und bei 3 der 10 Säuglingen wurden anhaltend hohe ADA-Titer festgestellt. Von diesen 19 Patienten zeigten 11 (58%) irgendwann nach Behandlungsbeginn auch eine inhibitorische Antikörperaktivität (NAbs).

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 dem 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 7,5 mg/kg einmal wöchentlich untersucht und es wurden keine besonderen Anzeichen oder Symptome nach den höheren Dosen festgestellt. Hin-

weise 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: A16AB14

Mangel an lysosomaler saurer Lipase

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 verschiedenen Zellpopulationen, Organen und Organsystemen, darunter Hepatozyten und Makrophagen. 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 (LDL, *low density lipoprotein*, Lipoprotein niedriger Dichte) und Triglyceride und verringerte HDL-Cholesterin-Werte (HDL, *high density lipoprotein*, Lipoprotein hoher Dichte) 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

Studie LAL-CL03

LAL-CL03 war eine multizentrische, offene, einarmige Studie mit Sebelipase alfa an 9 Patienten jünger als 24 Monate mit einer bestätigten Diagnose von LAL-Mangel und Wachstumsstörungen, die vor dem Alter von 6 Monaten einsetzten. Die Patienten litten auch an rasch fortschreitender Lebererkrankung und schwerer Hepatosplenomegalie. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns betrug 3 Monate (Bereich = 1 bis 6 Monate). Die mediane Expositionsdauer gegenüber Sebelipase alfa betrug 55,6 Monate pro Patient (Bereich = 1 Tag bis 60 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 bei 6 Patienten statt. Zwei dieser 6 Patienten erhielten anschließend eine weitere Dosissteigerung auf 5 mg/kg einmal wöchentlich, die nach dem Prüfplan der Studie zulässig war.

Die Wirksamkeit wurde bewertet durch Vergleich der Überlebensdaten der mit Sebelipase alfa 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 Sebelipase alfa behandelten Säuglinge über das Alter von 12 Monaten hinaus (67 % 12-monatiges Überleben, 95 %-KI: 30 % bis 93 %). Bei fortgeführter Behandlung bis zum Alter von 48 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 %).

Sebelipase alfa führte zu Verbesserungen der Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte (die auf einen Rückgang der Leberschädigung hindeuteten) und zu einer Gewichtszunahme; die Verbesserungen wurden in den ersten Behandlungswochen festgestellt und hielten bis zum Ende der Studie an. Von Behandlungsbeginn bis Woche 240 (Monat 60) betrug der mittlere Rückgang von ALT und AST $-43,5$ E/l bzw. $-45,25$ E/l. Von Behandlungsbeginn bis Woche 240 verbesserte sich das mittlere Gewicht-/Alter-Perzentil von 12,74 % auf 43,17 % und die mittleren Serumalbuminspiegel stiegen von 26,9 g/l auf 31,98 g/l. Die Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal wöchentlich war mit weiteren Verbesserungen bezüglich Gewichtszunahme, Lymphadenopathie und Serumalbumin verbunden.

Studie LAL-CL08

Studie LAL-CL08 war eine multizentrische offene klinische Studie mit Sebelipase alfa an 10 Säuglingen ≤ 8 Monaten mit der bestätigten Diagnose eines rasch fortschreitenden LAL-Mangels mit dringendem Interventionsbedarf, insbesondere stark aufgetriebenem Bauch und Hepatomegalie, Gedeinstörung, Gerinnungsstörungen, schwerer Anämie und/oder einem Geschwister mit einem rasch fortschreitenden Verlauf des LAL-Mangels.

Das mediane Alter der Patienten in der Studie zum Zeitpunkt ihrer ersten Infusion mit Sebelipase alfa betrug 3 Monate (Bereich: 0,5 bis 4 Monate). Acht (80 %) der Patienten schlossen die Studie ab. Die mediane Expositionsdauer betrug 34 Monate (Bereich: 1 bis 37 Monate). Zwei (20 %) der Patienten wurden wegen Todes als vorzeitige Abbrüche gewertet. Alle 10 Patienten erhielten eine Anfangsdosis von 1 mg/kg einmal wöchentlich. Die 9 Patienten, die über Woche 4 hinaus überlebten, erhielten alle eine Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal wöchentlich und 7 dieser Patienten erhielten anschließend eine Dosissteigerung auf 5 mg/kg einmal wöchentlich, die nach dem Prüfplan der Studie erlaubt war. Ein Patient erhielt eine weitere Dosissteigerung auf 7,5 mg/kg einmal wöchentlich. Bei zwei Patienten wurde die Dosis anschließend gesenkt, nachdem erfolgreiche Transplantationen durchgeführt wurden; ein Patient erhielt eine Knochenmarktransplantation und der andere eine HSZT. Die prozentualen Anteile (95 %-Konfidenzintervalle [KIs]) der Patienten, die bis zum Alter von 12, 18, 24 und 36 Monaten überlebten, waren 90 % (55,5 %; 99,7 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %), 80 % (44,4 %; 97,5 %) bzw. 75 % (34,9 %; 96,8 %). Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt des Studienabschlusses < 36 Monate alt und wurden daher von der Überlebensanalyse bis 36 Monate ausgeschlossen. In der Gesamtstudienpopulation wurden Abnahmen von AST, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Gesamtbilirubin sowie Anstiege des Serumalbumins beobachtet, wobei die medianen Veränderungen von Baseline bis zur letzten Untersuchung $-34,5$ E/l, $-66,67$ IE/l, $-63,64$ μ mol/l bzw. 33,33 g/l betragen.

Körpergröße und Körpergewicht nahmen allmählich zu. Die medianen Veränderungen gegenüber Baseline bei den Z-Scores für die Gewichtspersentile nach Körpergröße (WFH) bis einschließlich Woche 4 waren Abnahmen. Ab Woche 24 zeigten sich durchgehende Verbesserungen. In Woche 144 betrug die mediane Veränderung (Bereich) bei den Z-Scores für WFH 3,07 ($-1,0$; 5,3) gegenüber Baseline.

Kinder und Erwachsene mit LAL-Mangel

Studie LAL-CL02

Studie 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 Sebelipase alfa in einer Dosis von 1 mg/kg (n = 36) oder Placebo (n = 30) einmal alle zwei Wochen. Das mittlere Alter der Patienten bei

Randomisierung betrug 16,5 Jahre, Bereich 4–58 Jahre (36 % waren < 12 Jahre und 71 % waren < 18 Jahre alt). 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 lipid-senkende 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 Leberbiopsien zeigte sich bei 63 % (10/16) der mit Sebelipase alfa behandelten Patienten gegenüber 40 % (4/10) der Placebo-Patienten eine Verbesserung der Steatosis der Leber (Verringerung von mindestens $\geq 5\%$) gemäß Messung per Morphometrie. Diese Differenz war nicht statistisch signifikant.

Offene Phase

Patienten, die an Studie LAL-CL02 teilnahmen, kamen für die Fortsetzung der Behandlung in einer unverblindeten Studienphase in Frage. 66 Patienten wurden in die erste offene Phase (bis zu 130 Wochen) aufgenommen und erhielten eine Dosis Sebelipase alfa von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen. Bei Patienten, die Sebelipase alfa 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 zwölf (12) von 66 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 Serum-

Tabelle 3: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in LAL-CL02

| Endpunkt | Sebelipase alfa (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 Sebelipase alfa; $n = 29$ für Placebo).
- ^c Bewertet bei Patienten mit durchgeführten MEGE-MRT-Untersuchungen ($n = 32$ für Sebelipase alfa; $n = 25$ für Placebo).
- ^d Den P-Werten für die Normalisierungsendpunkte liegt der exakte Fisher-Test und für alle anderen Endpunkte der Wilcoxon-Rangsummentest zugrunde.

transaminase- und anomale Serumlipidwerte auf. In Übereinstimmung mit Beobachtungen bei den mit Sebelipase alfa behandelten Patienten in der doppelblinden Phase bewirkte die Einleitung der Behandlung mit Sebelipase alfa in der offenen Phase eine rasche Verbesserung der ALT-Werte und Lipidparameter, einschließlich der LDL-Cholesterin- und HDL-Cholesterinwerte.

Die Verbesserungen der ALT-Spiegel und der Lipidparameter (LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin) blieben während der unverblindeten Verlängerungsphase der Behandlung für bis zu 256 Wochen (5 Jahre) erhalten. Die mittlere Gesamtbehandlungsdauer betrug 42,5 Monate.

Studie LAL-CL01/LAL-CL04

In einer separaten offenen Studie (LAL-CL01/LAL-CL04) bei erwachsenen Patienten mit LAL-Mangel hielt die Verbesserung der Serumtransaminase- und Lipidwerte über die 260-wöchige Behandlungsphase an. Acht der neun Patienten wechselten nach 4 Wochen Behandlung (0,35 mg/kg einmal wöchentlich, 1 mg/kg einmal wöchentlich oder 3 mg/kg einmal wöchentlich) von Studie LAL-CL01 zu Studie LAL-CL04 (1 mg/kg einmal alle zwei Wochen oder 3 mg/kg einmal alle zwei Wochen), wobei 5 Patienten eine Dosis von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen erhielten und 3 Patienten eine Dosis von 3 mg/kg einmal alle zwei Wochen. Die Anstiege der Serumtransaminasen und des LDL-Cholesterins sowie die Abnahmen des HDL-Cholesterins wurden in dem Zeitraum festgestellt, als die Patienten keine Behandlung mit Sebelipase alfa erhielten.

Studie LAL-CL06

Studie LAL-CL06 war eine multizentrische, offene klinische Studie an 31 Kindern und Erwachsenen mit LAL-Mangel. Die Studie war konzipiert für Patienten, für die eine Teilnahme an früheren klinischen Studien möglicherweise nicht in Frage kam aufgrund von Alter, Krankheitsprogression, Vorbehandlung mit hämatopoetischer Stammzell- oder Lebertransplantation, weniger häufig vorkommenden Krankheitsmanifestationen oder Krankheitsmerkmalen, die eine Teilnahme an einer placebo-kontrollierten Studie ausschlossen. Mindestens 4 Patienten in der Studie mussten zwischen 2 und 4 Jahre alt sein. Die Studie umfasste eine Screening-Phase von bis zu 45 Tagen, eine Behandlungsphase von bis zu 96 Wochen und eine verlängerte Behandlungsphase von bis zu 48 Wochen (für insgesamt bis zu 144 Wochen Behandlung). Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Sebelipase alfa betrug 33 Monate (Bereich: 14 bis 33,5 Monate).

Von den 31 Patienten beendeten 28 die 96-wöchige Behandlungsphase (1 Patient brach die Behandlung in Woche 61 durch Widerruf seiner Einwilligung zur Studienteilnahme ab, 1 Patientin in Woche 64 wegen Schwangerschaft und 1 Patient in Woche 76 wegen Wechsels zu einer kommerziellen Behandlung). Von den 28 Patienten, welche die 96-wöchige Behandlungsphase abschlossen, erhielten 25 weiterhin eine Behandlung mit Sebelipase alfa im Rahmen der verlängerten Behandlungsphase. Alle 31 Patienten erhielten Sebelipase alfa in einer Anfangsdosis von 1 mg/kg einmal alle 2 Wochen. Von diesen 31 Patienten erhielten 13 Dosissteigerungen in dem im Prüfplan der Studie erlaubten Rahmen. Bei 11

dieser 13 Patienten wurde die Anfangsdosis von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen auf 3 mg/kg einmal alle zwei Wochen gesteigert und 4 dieser Patienten hatten eine weitere Dosissteigerung auf 3 mg/kg einmal wöchentlich.

Die Serumtransaminasen (ALT/AST) waren zu Behandlungsbeginn bei ungefähr 75 % der Patienten erhöht und ungefähr die Hälfte der Patienten hatten Spiegel $> 1,5 \times$ ULN (ULN, *upper limit of normal*, oberer Normwert). Abnahmen von ALT und AST zeigten sich bis Woche 4 und hielten während der Langzeitbehandlung mit Sebelipase alfa an, wobei die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline bis Woche 144 $-40,3$ E/l ($-32,0$ %) bzw. $-42,2$ E/l (34,2 %) betragen.

Vorübergehender Anstieg des Gesamtcholesterins, Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin wurden kurz nach Behandlungsbeginn (Woche 4) festgestellt; danach sanken die Spiegel bis zur nächsten Untersuchung in Woche 8 unter den Ausgangswert. Diese Beobachtung deckt sich mit der Mobilisierung von akkumulierten Lipidsubstraten aus den betroffenen Geweben und wurde in früheren klinischen Studien zu Sebelipase alfa beobachtet. Die fortgesetzte Langzeitbehandlung mit Sebelipase alfa führte zu einer Verbesserung des Serumlipidprofils mit mittleren Veränderungen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Non-HDL-Cholesterin von $-54,2$ mg/dl, $-47,5$ mg/dl bzw. $-63,7$ mg/dl gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 144 und mittleren prozentualen Veränderungen von $-31,2$ %, $-19,1$ %, bzw. $-30,3$ %. Ein Anstieg der HDL-Cholesterin-Spiegel wurde beobachtet, wobei der mittlere Anstieg gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 144 $10,2$ mg/dl betrug und der mittlere prozentuale Anstieg $39,7$ %.

Leberbiopsiedaten der Kinder- und Erwachsenenpopulation

Die Leberbiopsie ist das anerkannte Standardverfahren zur histologischen Untersuchung der Krankheitsaktivität in der Leber und der Leberfibrose, auch wenn es mit Einschränkungen wie die Variabilität der Proben, mögliche Komplikationen durch das invasive Verfahren und subjektive Bewertung behaftet ist.

Leberbiopsien von 59 Patienten, die in die Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 aufgenommen waren, wurden von einem unabhängigen Pathologen in einer zentralen Einrichtung bewertet. Dieser Pathologe war gegenüber dem Untersuchungszeitpunkt und der Behandlungszuweisung verblindet. Alle Biopsien wurden semiquantitativ auf histologische Merkmale wie Ishak-Fibrose-Score, Portalvenenentzündung, Leberlapenentzündung, makrovesikuläre Steatose und mikrovesikuläre Steatose untersucht. Zur Quantifizierung des prozentualen Steatoseanteils sowie von fibrinogenen Zellen, Kollagen und Makrophagen wurde eine computergestützte Morphometrie verwendet.

Bei 59 Patienten waren Leberbiopsien zu Behandlungsbeginn für den Ishak-Fibrose-Score auswertbar und bei 38 Patienten in Monat 12 (d.h. nach 12 Monaten Exposition gegenüber Sebelipase alfa). Von

36 Patienten lagen Ishak-Scores sowohl vom Behandlungsbeginn als auch von Monat 12 vor.

Zu Behandlungsbeginn hatten 3 von 59 Patienten (5 %) Ishak-Scores von 0 (keine Fibrose) und 15 Patienten (25 %) hatten Ishak-Scores von 6, was auf eine etablierte oder fortgeschrittene Leberzirrhose hindeutet. Die Ishak-Scores besserten sich bis Monat 12, als 9 von 38 Patienten (24 %) Ishak-Scores von 0 und 7 Patienten (18 %) Ishak-Scores von 6 aufwiesen. Insgesamt zeigten 31 von 36 Patienten (86,1 %) in Monat 12 verbesserte Ishak-Scores oder keine weitere Verschlechterung. Bei 10 Patienten (28 %) kam es zu einer Abnahme der Ishak-Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert bis Monat 12, einschließlich Veränderungen von Stadium 2 zu Stadium 0, von Stadium 3 zu Stadium 1 und 0, von Stadium 5 zu Stadium 0 (Abnahme um > 3 Punkte) und von Stadium 6 zu Stadium 4 und 3. Global zeigten diese 10 Patienten mit einer Abnahme des Scores für das Ishak-Stadium von ≥ 2 Punkten auch deutliche Verbesserungen bei anderen studienbezogenen Untersuchungen, wie beispielsweise eine Abnahme von ALT, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Non-HDL-Cholesterin über den gleichen Zeitraum.

Auf der Grundlage der Eignungskriterien rechnete man damit, dass die Patienten in Studie LAL-CL06 im Allgemeinen eine ausgeprägtere Leberzirrhose und eine schwerer zu behandelnde Erkrankung hatten als die Patienten in Studie LAL-CL02, weil sie bei Behandlungsbeginn eine weiter fortgeschrittene Lebererkrankung aufwiesen. Die Leberbiopsiebefunde in den Studien LAL-CL02 und LAL-CL06 stimmten miteinander überein. Zu Behandlungsbeginn wies die Mehrheit der Patienten in beiden Studien eine mikrovesikuläre Steatose auf (57 von 59, 97 %), darunter 45 von 59 Patienten (76 %) mit einem Score von 4 (Skala 0–4, wobei schwer als 4 definiert ist und > 66 % Hepatozytenbeteiligung/-ersatz entspricht), wie es angesichts der Grunderkrankung zu erwarten war. In Monat 12 nahm der Prozentsatz von Patienten mit schwerer mikro-

vesikulärer Steatose ab und 17 von 38 Patienten (45 %) zeigten noch Hepatozytenbeteiligung/-ersatz von > 66 % (Score 4).

Kinder und Jugendliche

Von den 125 Patienten, die Sebelipase alfa in klinischen Studien erhalten hatten, gehörten 88 (70 %) zur pädiatrischen bzw. jugendlichen Altersgruppe (1 Monat bis 18 Jahre), als sie die erste Dosis erhielten. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

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

Die Bestimmung der Pharmakokinetik von Sebelipase alfa bei Kindern und Erwachsenen erfolgte anhand einer Populationspharmakokinetik-Analyse von 102 Patienten mit LAL-Mangel, die in 4 klinischen Studien, nämlich LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 und LAL-CL06, intravenöse Infusionen von Sebelipase alfa erhalten hatten (Tabelle 4). Die prognostizierten Pharmakokinetik- und Expositionsparameter von Sebelipase alfa aus klinischen Studien sind in Tabelle 4 nach Altersgruppen aufgelistet.

Linearität/Nicht-Linearität

Aufgrund der begrenzten Daten für höhere Expositionen kann keine Schlussfolgerung bezüglich der Linearität der Pharmakokinetik von Sebelipase alfa gezogen werden. Nach Gabe von 1 mg/kg oder 3 mg/kg einmal alle zwei Wochen ist keine Wirkstoffakkumulation zu beobachten, obwohl sich die Beobachtungen zur Wirkstoffakkumulation nach 3 mg/kg alle zwei Wochen nur auf eine begrenzte Anzahl von Patienten beschränken. Eine Akkumulation nach einmal wöchentlicher Gabe ist aufgrund der schnellen Wirkstoffclearance nicht zu erwarten.

Besondere Patientengruppen

Bei der Kovariaten-Analyse des Populationspharmakokinetik-Modells für Sebelipase alfa wurde festgestellt, dass Alter, Ge-

Tabelle 4: Mittlere (SD) prognostizierte Pharmakokinetik- und Expositionsparameter nach wiederholter Gabe von 1 mg/kg Sebelipase alfa bei Patienten mit LAL-Mangel nach Altersgruppe

| Parameter | Alter < 4 Jahre (N = 5) | Alter 4 bis < 12 Jahre (N = 32) | Alter 12 bis < 18 Jahre (N = 34) | ≥ 18 Jahre (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) |
| Vc (l) | 2,06 (1,22) | 2,72 (1,43) | 4,06 (2,01) | 6,01 (5,43) |
| Vss (l) | 6,13 (1,22) | 6,79 (1,43) | 8,13 (2,01) | 10,1 (5,43) |
| $t_{1/2\beta}$ (h) | 1,88 (0,69) | 2,71 (1,63) | 2,18 (1,28) | 2,24 (1,05) |
| AUC _{ss} (ng \times h/ml) | 521 (174) | 1410 (774) | 1610 (658) | 2060 (793) |
| C _{max,ss} (ng/ml) | 247 (80,6) | 679 (370) | 786 (315) | 997 (367) |

Hinweis: Die Schätzungen sind von den Daten der klinischen Studien LAL-CL02, LAL-CL03, LAL-CL04 und LAL-CL06 abgeleitet.

AUC_{ss} = Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeitkurve im Steady State; CL = Clearance; C_{max,ss} = maximale Serumkonzentration unter Steady-State-Bedingungen; PK = Pharmakokinetik; Q = periphere Clearance; $t_{1/2\beta}$ = terminale Eliminations-Halbwertszeit; Vc = zentrales Verteilungsvolumen; Vss = Verteilungsvolumen im Steady State.

schlecht und Enzymreife keinen signifikanten Einfluss auf CL (Wirkstoffclearance) und V_c (zentrales Verteilungsvolumen) von Sebelipase alfa haben. Körpergewicht und Körperoberfläche sind bedeutsame Kovariate von CL. Sebelipase alfa wurde bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber nicht untersucht.

Die Informationen über die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa bei nicht-kaukasischen 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.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit für die Entwicklung einer Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8).

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 Entwicklung an Ratten mit Dosierungen bis zur 10-fachen für Erwachsene/Kinder empfohlenen Dosis wurden keine Schädigungen 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.

Tabelle 5: Empfohlene Infusionsvolumina*

| Gewichtsbereich (kg) | 1 mg/kg-Dosis | 3 mg/kg-Dosis | 5 mg/kg-Dosis** |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Gesamtinfusionsvolumen (ml) | Gesamtinfusionsvolumen (ml) | Gesamtinfusionsvolumen (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 |

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

** Für Patienten mit LAL-Mangel, der sich in den ersten 6 Lebensmonaten manifestiert und die mit einer Dosis von 3 mg/kg kein optimales klinisches Ansprechen erreichen.

für bis 12 Stunden bei unter 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Falls diese 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 Stopfen 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 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung 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. Es 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 Verdünnung 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 das Konzentrat in den Durchstechflaschen einer Sichtprüfung unterzogen werden; das Konzentrat sollte klar bis leicht opalisierend und farblos bis leicht gefärbt (gelb) sein. Aufgrund der proteinartigen Beschaffenheit des Arzneimittels kann das Konzentrat in der Durchstechflasche eine leichte Ausflockung (z.B. dünne durchscheinende Fasern) enthalten; dies ist für den Gebrauch zulässig.
- d. Nicht verwenden, wenn das Konzentrat trüb ist oder wenn es Fremdpartikel enthält.
- e. Bis zu 10 ml des Konzentrats sollten langsam aus jeder Durchstechflasche aufgezogen und mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden. Siehe Tabelle 5 für die empfohlenen Gesamtinfusionsvolumina nach Gewichtsbereich. Die Lösung sollte vorsichtig gemischt und nicht geschüttelt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/15/1033/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

28. August 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

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