

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À
L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **KANUMA**^{MC}

(sébélipase alfa)

Solution concentrée à 2 mg/mL pour perfusion

Traitement enzymatique substitutif

Code ATC : A16AB14

KANUMA^{MC} (sébélipase alfa), indiqué à titre de traitement des nourrissons, des enfants et des adultes ayant reçu un diagnostic de déficit en lipase acide lysosomale (LAL), a reçu une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'essais visant à en vérifier les bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de KANUMA^{MC}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php) : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>

Alexion Pharma GmbH
Giesshübelstrasse 30
CH – 8045 Zurich, Suisse

Numéro de contrôle de la présentation : 204085

Date de l'approbation :
15 décembre 2017

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C)

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de mise en marché accordée à un produit en raison de données cliniques **prometteuses** sur le plan de l'efficacité à la suite de l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie qui est grave, met la vie en danger ou est lourdement invalidante. D'après l'évaluation de leurs risques et de leurs bienfaits, ces produits se sont révélés avoir des bienfaits prometteurs, sont de grande qualité et présentent un profil d'innocuité acceptable. En outre, soit ces produits répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada, soit on a démontré qu'ils affichaient un profil risques/bienfaits sensiblement meilleur que celui des médicaments actuels. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les promoteurs entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie du produit suivante contient des encadrés au début de chacune des principales sections, qui précisent clairement la nature de l'autorisation de mise en marché. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. Voici une liste non exhaustive de ces sections :

- Indications et utilisation clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie du produit

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de ce produit médicamenteux ainsi que de tout produit médicamenteux au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie du produit fera l'objet d'une nouvelle version si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le promoteur fournira des données additionnelles à l'appui des bienfaits cliniques du produit. À partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les AC-C, les conditions associées à l'autorisation de mise en marché seront retirées.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES.....	17
TOXICOLOGIE	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS..	21

KANUMA^{MC}

Sébélipase alfa

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

KANUMA^{MC} (sébélipase alfa), indiqué à titre de traitement des nourrissons, des enfants et des adultes ayant reçu un diagnostic de déficit en lipase acide lysosomale (LAL), a reçu une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'en vérifier les bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de KANUMA^{MC}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-medicaments) : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-medicaments)

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Solution concentrée à 2 mg/mL pour perfusion	Citrate trisodique dihydraté, acide citrique monohydraté, albumine sérique humaine et eau pour injection. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

Description

KANUMA (sébélipase alfa) est une lipase acide lysosomale recombinante humaine (LALrh). La lipase acide lysosomale (EC 3.1.1.13) est une enzyme lysosomale glycoprotéique qui catalyse l'hydrolyse d'esters de cholestéryle en cholestérol et en acides gras libres, ainsi que l'hydrolyse de triglycérides en glycérol et en acides gras libres. Fourni sous forme de solution aqueuse apyrogène, stérile et sans agent de conservation, ce produit est présenté dans des flacons à usage unique pour perfusion intraveineuse. Chaque millilitre de solution contient de la sébélipase alfa (2 mg), de l'acide citrique monohydraté (1,57 mg), de l'albumine sérique humaine (10 mg) et du citrate trisodique dihydraté (13,7 mg). Son pH est de 5,9.

AC-C INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

KANUMA^{MC} (sébélipase alfa) est indiqué à titre de traitement des nourrissons, des enfants et des adultes ayant reçu un diagnostic de déficit en lipase acide lysosomale (LAL).

Le traitement par KANUMA doit être supervisé par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans la prise en charge de patients atteints du déficit en LAL, d'autres troubles métaboliques ou de maladies hépatiques chroniques. KANUMA doit être administré par un professionnel de la santé dûment formé qui peut prendre en charge des urgences médicales.

AC-C CONTRE-INDICATIONS

KANUMA est contre-indiqué chez les patients ayant reçu un diagnostic d'hypersensibilité potentiellement mortelle à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans la préparation de ce médicament, y compris tout ingrédient non médicinal, ou encore à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'anaphylaxie (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**) :

- Des réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'anaphylaxie, ont été signalées chez des patients traités par KANUMA. Le cas d'anaphylaxie survenu le plus tôt s'est déclaré à la sixième perfusion et le plus tardif, 1 an après l'instauration du traitement.
- En raison du risque d'anaphylaxie, **du soutien médical approprié doit être facilement accessible lorsque KANUMA est administré.**
- Surveillez les patients pendant et après chaque perfusion. En cas d'anaphylaxie ou de réaction d'hypersensibilité grave, interrompez immédiatement la perfusion et instaurez le traitement médical approprié.
- La majorité des réactions se sont produites pendant la perfusion ou dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion. La prise en charge des réactions d'hypersensibilité, qui doit être établie en fonction de la gravité de la réaction, peut comprendre l'interruption temporaire de la perfusion, la réduction de la vitesse de perfusion et/ou le traitement par des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes.
- Un prétraitement par des antipyrétiques et/ou des antihistaminiques pourrait prévenir les réactions ultérieures dans les cas où un traitement symptomatique se serait avéré nécessaire.
- Les bienfaits et les risques de la reprise de l'administration de KANUMA après une réaction allergique grave doivent être pris en considération.
- Informez les patients et/ou les fournisseurs de soins des signes ou symptômes d'anaphylaxie et avisez-les d'obtenir des soins médicaux sur-le-champ lorsque ceux-ci surviennent.

Hypersensibilité aux œufs ou aux produits dérivés d'œufs

KANUMA est produit dans les blancs d'œufs de poules génétiquement modifiées. Les patients ayant des antécédents d'allergies aux œufs ont été exclus des essais cliniques. Évaluez les risques

et les bienfaits du traitement par KANUMA chez les patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité systémique aux œufs ou aux produits dérivés d'œufs.

Excipients – Sodium

- Ce produit médicamenteux, qui renferme 33 mg de sodium par flacon, est administré dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Cette quantité doit être prise en compte lors de l'administration de KANUMA aux patients ayant une alimentation réduite en sodium.

Système immunitaire

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité. Certains patients ont produit des anticorps antimédicament (AAM) dirigés contre la sébélipase alfa durant les essais cliniques (voir Immunogénicité dans la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Populations particulières

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de la sébélipase alfa chez les femmes enceintes. Le risque de base de malformations congénitales majeures et de fausse couche dans cette population qui présente un déficit en lipase acide lysosomale (LAL) est inconnu. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer KANUMA pendant la grossesse.

Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée issue d'études chez les femmes qui allaitent. On ignore si la sébélipase alfa passe dans le lait maternel. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer KANUMA durant la période d'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur les effets de la sébélipase alfa sur la fertilité.

Enfants (de 0 à 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de KANUMA ont été établies chez les enfants âgés de 1 mois et plus. Des essais cliniques portant sur KANUMA ont été menés auprès de 56 enfants (âgés de 1 mois à < 18 ans).

La décision d'administrer KANUMA à des nourrissons présentant une défaillance multiviscérale confirmée doit être prise à la discrétion du médecin traitant.

Personnes âgées (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de KANUMA chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées.

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

Dans le cadre d'essais cliniques, 3 patients (1 nourrisson sur 14 et 2 enfants/adultes sur 92) sur 106 (3 %) traités par KANUMA ont présenté des signes et symptômes évocateurs d'une anaphylaxie. Durant la perfusion, ces patients ont subi des réactions qui se sont accompagnées de signes et symptômes, dont ceux-ci : gêne thoracique, injection conjonctivale, dyspnée, éruptions cutanées généralisées et prurigineuses, hyperémie, enflure des paupières, rhinorrhée, détresse respiratoire grave, tachycardie, tachypnée et urticaire. Le cas d'anaphylaxie survenu le plus tôt s'est déclaré à la sixième perfusion et le plus tardif, 1 an après l'instauration du traitement.

Dans le cadre d'essais cliniques, 21 patients sur 106 (20 %) qui ont été traités par KANUMA, dont 9 nourrissons sur 14 (64 %) et 12 enfants (de 4 ans et plus) et adultes sur 92 (13 %), ont présenté des signes et symptômes soit évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité, soit éventuellement liés à une telle réaction. Voici certains signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité survenant chez deux patients ou plus : douleur abdominale, agitation, fièvre, frissons, diarrhée, eczéma, œdème, hypertension, irritabilité, œdème laryngé, nausées, pâleur, prurit, éruptions cutanées et vomissements. La majorité des réactions se sont produites pendant la perfusion ou dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion. Les patients ne recevaient pas systématiquement une prémédication avant la perfusion de KANUMA dans le cadre de ces essais cliniques.

Hyperlipidémie transitoire

En concordance avec le mode d'action connu de la sébélipase alfa, une augmentation asymptomatique des taux de cholestérol et de triglycérides circulants a été observée après l'instauration du traitement. Ces augmentations sont généralement survenues au cours des 2 à 4 premières semaines et se sont atténuées lors des 8 semaines de traitement suivantes.

Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité. Des patients ont produit des anticorps antimédicament (AAM) dirigés contre KANUMA. Il a été déterminé que certains patients présentant des AAM produisaient aussi des anticorps neutralisants *in vitro*.

Patients atteints d'un déficit en LAL à progression rapide au cours des 6 premiers mois de vie

Quatre nourrissons sur sept (57 %) ont produit des AAM au cours du traitement par KANUMA. Il a été déterminé que 2 patients présentant des AAM sur 4 produisaient aussi des anticorps neutralisants qui inhibent *in vitro* l'activité enzymatique et le captage cellulaire de l'enzyme. Lors de la détection initiale des AAM, 3 patients recevaient une

dose de 1 mg/kg une fois par semaine et 1 patient, une dose de 3 mg/kg une fois par semaine. Trois des quatre patients présentant des AAM ont fait l'objet d'une surveillance des titres d'AAM au moment de l'instauration du traitement; ceux-ci ont produit des titres mesurables d'AAM au cours des 2 premiers mois d'exposition. Chez un des 4 patients présentant des AAM, les titres d'AAM se sont révélés persistants. Les titres d'AAM ont diminué à des taux indétectables chez les 3 autres patients durant un traitement continu à une dose de 3 mg/kg une fois par semaine.

Des réactions d'hypersensibilité se sont produites chez l'ensemble des 4 patients présentant des AAM, alors qu'on en a décelées seulement chez 1 patient sur 3 parmi ceux qui ne présentaient aucun AAM. Aucun patient n'a abandonné le traitement. Chez 1 patient, une diminution de la vitesse de croissance en présence d'anticorps neutralisants dirigés contre KANUMA a été observée.

Enfants et adultes atteints du déficit en LAL

Cinq des trente-cinq (14 %) enfants et adultes traités par KANUMA qui ont terminé la période de traitement à double insu de 20 semaines de l'étude ont produit des AAM. Tous les patients recevaient une dose de 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines. L'ensemble des 5 patients présentant des AAM ont d'abord présenté des titres mesurables d'AAM au cours des 3 premiers mois d'exposition. Deux des cinq patients produisant des AAM ont présenté un titre mesurable d'AAM à une seule occasion. Chez les 3 patients présentant des titres mesurables d'AAM à plusieurs reprises, ceux-ci ont diminué à des taux indétectables pendant l'administration continue du traitement. Deux patients ont présenté des anticorps neutralisants *in vitro* lors de la phase de prolongation ouverte après des périodes de traitement par KANUMA de 20 semaines et de 52 semaines, respectivement. Il n'existe aucune association claire entre la production d'AAM et la réduction de l'efficacité du médicament chez les enfants et adultes traités par KANUMA.

Effets indésirables au médicament observés au cours d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans le cadre de ceux-ci peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en établir approximativement les taux.

Les données présentées ci-dessous reflètent une exposition à KANUMA chez 75 patients ayant reçu ce médicament dans le cadre d'essais cliniques :

- Neuf nourrissons (5 de sexe masculin, 4 de sexe féminin) qui avaient connu un retard de croissance ou qui avaient présenté d'autres signes de déficit en LAL à progression rapide au cours des 6 premiers mois de vie ont reçu KANUMA durant une période pouvant aller jusqu'à 165 semaines (médiane : 60 semaines) à des doses progressivement plus élevées variant de 0,35 mg/kg à 5 mg/kg une fois par semaine. La posologie initiale

recommandée chez ces patients est de 1 mg/kg avant de passer à 3 mg/kg une fois par semaine (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- Soixante-six patients enfants et adultes atteints du déficit en LAL âgés de 4 à 58 ans (33 de sexe masculin, 33 de sexe féminin) ont reçu KANUMA à 1 mg/kg toutes les deux semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à 36 semaines.

Le Tableau 1 résume les effets indésirables les plus couramment observés chez $\geq 30\%$ des patients atteints d'un déficit en LAL à progression rapide au cours des 6 premiers mois de vie, qui recevaient KANUMA.

Tableau 1 : Effets indésirables les plus courants* chez les nourrissons atteints d'un déficit en LAL à progression rapide au cours des 6 premiers mois de vie

Effets indésirables	KANUMA N = 9
	n (%)
Diarrhée	6 (67)
Vomissements	6 (67)
Fièvre	5 (56)
Rhinite	5 (56)
Anémie	4 (44)
Toux	3 (33)
Rhinopharyngite	3 (33)
Urticaire	3 (33)

* Signalés chez au moins 30 % des nourrissons recevant KANUMA

Voici d'autres effets indésirables moins couramment signalés chez les nourrissons atteints d'un déficit en LAL à progression rapide au cours des 6 premiers mois de vie, qui ont reçu KANUMA : hypotonie, diminution de la saturation en oxygène, haut-le-cœur, éternuements et tachycardie.

Le tableau 2 résume les effets indésirables les plus couramment survenus chez $\geq 8\%$ des enfants et adultes atteints du déficit en LAL qui ont reçu KANUMA à 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant la période de traitement à double insu de 20 semaines (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

Tableau 2 : Effets indésirables les plus courants* chez les enfants et adultes atteints du déficit en LAL

Effets indésirables	KANUMA N = 36	Placebo N = 30
	n (%)	n (%)
Céphalées	10 (28)	6 (20)
Fièvre	9 (25)	7 (23)
Douleur oropharyngée	6 (17)	1 (3)

Rhinopharyngite	4 (11)	3 (10)
Asthénie	3 (8)	1 (3)
Constipation	3 (8)	1 (3)
Nausées	3 (8)	2 (7)

* Signalées chez au moins 8 % des enfants et adultes recevant KANUMA et à une incidence plus élevée que chez les patients recevant un placebo

Voici d'autres effets indésirables moins couramment signalés chez les enfants et les adultes qui ont reçu KANUMA : anxiété et gêne thoracique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée. Étant donné qu'il s'agit d'une protéine humaine recombinante, il est peu probable que la sébélipase alfa entraîne des interactions médiées par le cytochrome P450 ou d'autres interactions médicament-médicament.

Interactions médicament-mode de vie

KANUMA n'exerce aucun effet ou exerce un effet négligeable sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Nourrissons (< 6 mois) présentant un déficit en LAL à progression rapide

La dose initiale recommandée chez les nourrissons (< 6 mois) présentant un déficit en LAL à progression rapide est de 1 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse une fois par semaine. Une augmentation à la dose de 3 mg/kg une fois par semaine doit être envisagée en fonction de la réponse clinique. Les doses ont été augmentées à 5 mg/kg par semaine chez les nourrissons obtenant une réponse sous-optimale sur le plan de la croissance.

Enfants et adultes

La dose recommandée chez les enfants et les adultes ne présentant pas un déficit en LAL à progression rapide avant l'âge de 6 mois est de 1 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse une fois toutes les deux semaines.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, reprenez votre horaire régulier de prise dès que possible. La planification des doses suivantes doit être déterminée par le médecin traitant en fonction du schéma posologique de KANUMA.

Administration

- KANUMA est destiné à un usage intraveineux seulement.
- Le volume total à perfuser doit être administré sur une période d'environ 2 heures.
- Une perfusion d'une heure est envisageable chez les patients recevant la dose de 1 mg/kg qui tolèrent la perfusion.
- Envisagez de prolonger la durée de la perfusion chez les patients recevant la dose de 3 mg/kg ou chez ceux ayant subi des réactions d'hypersensibilité.
- Surveillez les patients pendant chaque perfusion et pendant 1 heure après celle-ci, afin de détecter tout signe ou symptôme d'anaphylaxie ou toute réaction associée à la perfusion.

Il faut diluer le médicament avant de l'utiliser.

- Chaque flacon de KANUMA est destiné à un usage unique.
- Au moyen d'une technique aseptique, KANUMA doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion.
- La solution diluée doit être administrée aux patients à l'aide d'un ensemble de perfusion à faible affinité pour les protéines muni d'un filtre intégré de 0,2 µm à faible affinité pour les protéines.

Instructions pour la préparation

KANUMA doit être préparé et utilisé en suivant les étapes suivantes.

1. Le nombre de flacons à diluer pour la perfusion doit être déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.
2. Arrondissez au prochain nombre entier de flacons et retirez le nombre de flacons nécessaire du réfrigérateur afin de leur permettre d'atteindre la température ambiante.
3. Il est recommandé de laisser les flacons de KANUMA atteindre une température de 15 à 25 °C, en vue de réduire la possibilité de formation de particules protéiniques de sébélipase alfa dans la solution.
4. Les flacons ne doivent pas être laissés hors du réfrigérateur durant plus de 24 heures avant la dilution pour administrer la perfusion. Les flacons, qui ne doivent être ni congelés, ni chauffés ni réchauffés au micro-ondes, doivent être conservés à l'abri de la lumière.
5. Les flacons ne doivent pas être agités. Avant la dilution, la solution dans les flacons doit être inspectée visuellement; celle-ci doit être de transparente à légèrement opalescente, d'incolore à légèrement colorée (jaune). En raison de la nature protéinique du produit, une légère floculation (p. ex. de fines fibres translucides) peut être présente dans la solution en flacon sans que cela compromette l'utilisation du produit.
6. N'utilisez pas le produit si la solution est trouble ou si elle présente des particules étrangères.
7. Jusqu'à 10 mL de solution doivent être prélevés lentement de chaque flacon et dilués dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion. Déterminez les volumes totaux de perfusion en fonction de l'intervalle de poids. La solution doit être mélangée délicatement en le retournant et ne pas être agitée.

Tableau 3 : Volumes totaux de perfusion*

Intervalle de poids (kg)	Dose de 1 mg/kg	Dose de 3 mg/kg**
	Volume de perfusion total (mL)	Volume de perfusion total (mL)
1-10,9	10	25
11-24,9	25	50
25-49,9	50	100
50-99,9	100	250
100-120,9	250	500

* Le volume de perfusion, dépend de la dose prescrite, doit être préparé à une concentration finale de sébélipase alfa variant de 0,1 à 1,5 mg/mL.

** Pour les patients atteints du déficit en LAL au cours des 6 premiers mois de vie qui n'obtiennent pas réponse clinique optimale à l'aide d'une dose de 1 mg/kg.

8. Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet médicamenteux doit être jeté conformément aux exigences locales.

SURDOSAGE

L'information sur le surdosage avec KANUMA est très limitée. Dans le cadre d'études cliniques, des doses de sébélipase alfa allant jusqu'à 5 mg/kg ont été administrées une fois par semaine à un nourrisson sans qu'aucun signe ou symptôme spécifique de surdosage ait été détecté.

Pour prendre en charge une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

AC-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Déficit en lipase acide lysosomale (LAL)

Le déficit en LAL est une maladie de surcharge lysosomale autosomique récessive qui se caractérise par une anomalie génétique entraînant une réduction marquée ou une perte de l'activité enzymatique de la lipase acide lysosomale (LAL).

Le principal site d'action de la LAL est le lysosome, où l'enzyme décompose normalement les particules de lipides, y compris le c-LDL.

Un déficit de l'activité enzymatique de la LAL provoque l'accumulation lysosomale d'esters de cholestéryle et de triglycérides. Dans le foie, cette accumulation conduit à une augmentation des lipides dans le foie, à une progression vers une fibrose, une cirrhose et des complications liées à une hépatopathie terminale. L'accumulation de lipides dans la paroi intestinale entraîne à une malabsorption et un retard de croissance. La dyslipidémie attribuable à une perturbation de la décomposition des lipides lysosomaux est courante en présence de taux de c-LDL et de triglycérides élevés ainsi que de taux de c-HDL faibles.

Mode d'action

La sébélipase alfa est une lipase acide lysosomale recombinante humaine (LALrh).

Elle se lie aux récepteurs de surface cellulaire par l'intermédiaire des glycanes exprimés sur les protéines avant d'être incorporée dans les lysosomes. La sébélipase alfa catalyse l'hydrolyse lysosomale des esters de cholestéryle et des triglycérides en cholestérol libre, en glycérol et en acides gras libres.

Pharmacodynamie

Dans le cadre d'essais cliniques, après l'instauration de KANUMA, la décomposition des lipides lysosomaux accumulés a entraîné une augmentation initiale des taux de c-LDL et de triglycérides au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement. En général, à la suite de l'augmentation des taux de c-LDL et de triglycérides, ces paramètres sont descendus au-dessous des valeurs mesurées avant le traitement dans un délai de 8 semaines suivant le début du traitement par KANUMA.

Chez tous les patients présentant un taux élevé d'alanine aminotransférase (ALT) au départ (82 des 84 patients participant aux essais cliniques), une diminution des valeurs du taux d'ALT a été observée, et ce, généralement dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement par KANUMA. L'interruption du traitement a provoqué l'augmentation des taux de c-LDL et d'ALT, ainsi que la diminution du taux de c-HDL.

Pharmacocinétique

Enfants et adultes

Le tableau 4 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens de la sébélipase alfa de 65 enfants (> 4 ans à < 18 ans) et adultes qui ont reçu une perfusion intraveineuse de KANUMA à 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines dans le cadre de l'étude LAL-CL02, qui ont été estimés à l'aide d'un modèle pharmacocinétique populationnel.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques populationnels moyens (ÉT) après l'administration de sébélipase alfa à des enfants et à des adultes recevant 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines

Paramètres pharmacocinétiques	LAL-CL02 – Enfants et adultes 1 mg/kg toutes les 2 sem.					
	4-11 ans N = 24		12-17 ans N = 23		≥ 18 ans N = 18	
	Sem. 0 ^a	Sem. 2	Sem. 0 ^a	Sem. 22	Sem. 0 ^a	Sem. 22
ASC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	1 134 (990)	942 (388)	1 436 (606)	1 454 (699)	1 989 (991)	1 861 (599)
C _{max} (ng/mL)	572 (422)	490 (205)	736 (323)	784 (480)	1 076,9 (556)	957,0 (303)
T _{max} (h)	1,2 (0,5)	1,3 (0,6)	1,2 (0,6)	1,1 (0,3)	1,4 (0,6)	1,3 (0,6)

Cl (L/h)	28,8 (9,1)	31,1 (7,1)	35,1 (10,1)	37,4 (12,4)	36,4 (10,0)	38,2 (12,5)
V _c (L)	3,3 (2,5)	3,6 (3,0)	5,0 (2,4)	5,4 (2,4)	5,5 (1,7)	5,3 (1,6)
t _{1/2} (min)	6,2 (5,5)	5,4 (4,3)	5,7 (4,2)	6,6 (3,7)	5,8 (4,7)	6,6 (3,7)

^a Pour les patients sous placebo, la semaine 22 a été ramenée à la semaine 0, c'est-à-dire la première semaine de traitement actif

ASC_{0-∞} = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre en fonction du temps; Cl = clairance; C_{max} = concentration maximale; f.p.s. = fois par semaine; t_{1/2} = demi-vie; T_{max} = délai précédant l'atteinte de la concentration maximale; V_c = volume central de distribution; pour les patients sous placebo, la semaine 22 a été ramenée à la semaine 0, c'est-à-dire la première semaine de traitement actif

Le profil pharmacocinétique de la sébélipase alfa était non linéaire. D'après une analyse non compartimentale de données provenant de 9 adultes participant aux études LAL-CL01/LAL-CL04, l'augmentation de l'exposition au médicament était plus que proportionnelle à une dose située entre 1 et 3 mg/kg. Aucune accumulation n'a été observée à la suite d'une administration toutes les semaines ou toutes les deux semaines.

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

Étant donné que la sébélipase alfa est administrée par voie intraveineuse, la caractérisation de l'absorption n'est pas pertinente.

Après l'administration de plusieurs doses de sébélipase alfa une fois par semaine (1 f.p.s.) à 9 sujets atteints du déficit en LAL dans le cadre de l'étude LAL-CL01, le paramètre de volume de distribution apparent (V_z) médian diminuait à mesure que la dose augmentait, variant de 22,05 mL/kg à 3 mg/kg (n = 3) à 70,0 mL/kg à 1 mg/kg (n = 3) et à 788,2 mL/kg à 0,35 mg/kg (n = 3). La diminution du V_z observée avec les doses plus élevées indique qu'une plus grande quantité de sébélipase alfa se trouvait dans la circulation générale.

En tant que LAL recombinante entièrement humaine, la sébélipase alfa devrait être métabolisée de la même façon que d'autres protéines endogènes (c'est-à-dire dégradée en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques).

L'élimination plasmatique de la sébélipase alfa a été rapide à toutes les doses, et aucun changement constant n'a été observé au fil du temps. Après l'administration de plusieurs doses de 1 mg/kg et de 3 mg/kg dans le cadre de l'étude LAL-CL01 (1 f.p.s.) et de l'étude de prolongation LAL-CL04 (une fois toutes les deux semaines), la demi-vie d'élimination terminale (t_{1/2}) variait de 6,6 à 15,4 minutes à une dose de 1 mg/kg et de 6,6 à 12,7 minutes à une dose de 3 mg/kg. Après l'administration de plusieurs doses de 1 mg/kg et de 3 mg/kg 1 f.p.s. et toutes les deux semaines dans le cadre de ces études, la Cl médiane variait de 541 à 900 mL/kg à une dose de 1 mg/kg, mais était plus faible (de 108 à 165 mL/kg) à une dose de 3 mg/kg.

Il n'y a que peu d'information sur les conséquences des anticorps antimédicament sur la pharmacocinétique de la sébélipase alfa.

Nourrissons (< 6 mois de vie)

Le profil pharmacocinétique chez les nourrissons ne peut être caractérisé en raison de la quantité limitée de données pharmacocinétiques (n = 4).

Populations particulières

Insuffisance hépatique : La sébélipase alfa est une protéine pour laquelle la dégradation métabolique au moyen de l'hydrolyse peptidique est prévisible. Par conséquent, l'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament. Les données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique grave sont lacunaires.

Insuffisance rénale : L'élimination rénale de la sébélipase alfa est considérée comme une voie de clairance mineure. Les données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sont lacunaires.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler et ne pas agiter. Protéger de la lumière.

Les flacons non ouverts sont stables pendant 2 ans. N'utilisez pas le médicament après la date d'expiration imprimée sur la boîte.

KANUMA ne contient aucun agent de conservation; par conséquent, le produit doit être utilisé immédiatement après la dilution. Lorsque l'utilisation immédiate est impossible, le produit dilué peut être conservé jusqu'à 24 heures au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (de 36 à 46 °F).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Fourni sous forme de solution aqueuse concentrée, apyrogène, stérile et sans agent de conservation, KANUMA est présenté dans des flacons à usage unique pour perfusion intraveineuse. Chaque flacon contient 20 mg de sébélipase alfa* dans une solution de 10 mL. Chaque millilitre de solution contient de la sébélipase alfa (2 mg), de l'acide citrique monohydraté (1,57 mg), de l'albumine sérique humaine (10 mg) et du citrate trisodique dihydraté (13,7 mg). Son pH est de 5,9.

** La sébélipase alfa est produite dans le blanc d'œuf issu de poules Gallus transgéniques, au moyen de la technologie de l'ADN recombinant.*

Conditionnement :

KANUMA est fourni dans un flacon en verre transparent (type I) muni d'un bouchon de butylcaoutchouc, d'un sceau d'aluminium et d'un capuchon en plastique amovible.

KANUMA est présenté dans des flacons à usage unique contenant une solution à 20 mg/10 mL (2 mg/mL).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

KANUMA^{MC} (sébélipase alfa), indiqué à titre de traitement des nourrissons, des enfants et des adultes ayant reçu un diagnostic de déficit en lipase acide lysosomale (LAL), a reçu une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'essais visant à en vérifier les bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de KANUMA^{MC}, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : sébélipase alfa

Nom chimique : lipase acide lysosomale recombinante humaine (LALrh)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉₆₈H₂₉₄₅N₅₀₇O₅₅₁S₁₅; 43 kDa (à l'exclusion de la masse des hydrates de carbone).

Propriétés physicochimiques : La sébélipase alfa est une glycoprotéine dont la masse approximative est de 43 kDa (à l'exclusion de la masse des hydrates de carbone). La séquence d'acides aminés de la sébélipase alfa est la même que celle de la LAL humaine. La protéine recombinante renferme 6 sites de glycosylation à liaison N.

Caractéristiques du produit

KANUMA (sébélipase alfa) est une lipase acide lysosomale recombinante humaine (LALrh). La lipase acide lysosomale (EC 3.1.1.13) est une enzyme lysosomale glycoprotéinique qui catalyse l'hydrolyse des esters de cholestéryle en cholestérol et en acides gras libres, ainsi que l'hydrolyse de triglycérides en glycérol et en acides gras libres.

Fourni sous forme de solution aqueuse apyrogène, stérile et sans agent de conservation, KANUMA est présenté dans des flacons à usage unique pour perfusion intraveineuse. Chaque flacon contient 20 mg de sébélipase alfa dans une solution de 10 mL. Chaque millilitre de solution contient de la sébélipase alfa (2 mg), de l'acide citrique monohydraté (1,57 mg), de l'albumine sérique humaine (10 mg) et du citrate trisodique dihydraté (13,7 mg). Son pH est de 5,9.

Études sur la clairance virale

La sécurité virale de la sébélipase alfa est confirmée par une combinaison de différents éléments : sélection et qualification des fournisseurs, analyses des matières premières, validation de la capacité en matière de retrait et d'inactivation des virus, tests habituels durant le procédé.

AC-C ESSAIS CLINIQUES

Le tableau 5 donne un aperçu d'un essai clinique sur KANUMA (sébélipase alfa) mené auprès d'une population atteinte du déficit en LAL.

Tableau 3 : Aperçu des essais cliniques sur la sébélipase alfa menés auprès d'une population atteinte du déficit en LAL

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie et voie d'administration	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
LAL-CL02	Étude multicentrique de phase III contrôlée par placebo, menée à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 20 semaines, suivie d'une période ouverte pouvant aller jusqu'à 130 semaines.	Perfusion intraveineuse. 1 mg/kg toutes les 2 semaines.	66 sujets (36 dans le groupe de traitement, 30 dans le groupe placebo) inscrits. Période ouverte en cours .	16,1 ans ² (tranche : 4-58 ans)	33 M 33 F
LAL-CL03	Étude multicentrique ouverte d'augmentation de la dose de phase II/III menée auprès d'un seul groupe. Nourrissons atteints d'un DLAL à progression rapide et présentant un retard de croissance au cours des 6 premiers mois de vie.	Perfusion intraveineuse. 0,35 mg/kg/semaine (1 sujet : 0,2 mg/kg). Augmentation de la dose à 1 mg/kg/semaine ou à 3 mg/kg/semaine, selon les réponses cliniques.	9 sujets inscrits. Essai clinique en cours .	3,0 mois ³ (tranche : 1,1-5,8 mois)	5 M 4 F

M = personne de sexe masculin; F = personne de sexe féminin; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques

(1) Âge au moment de l'inscription. Des données démographiques et des caractéristiques initiales ont été recueillies dans le cadre de l'étude LAL-CL01, mais pas de nouveau dans le cadre de l'étude LAL-CL04.

(2) Âge au moment de la répartition aléatoire.

(3) Âge des sujets au moment de l'instauration du traitement par la sébélipase alfa.

Nourrissons atteints du déficit en LAL

LAL-CL03 était une étude multicentrique ouverte menée auprès d'un seul groupe et portant sur l'administration de KANUMA à 9 patients atteints du déficit en LAL qui connaissaient un retard de croissance ou qui présentaient d'autres signes de progression rapide de la maladie avant l'âge de 6 mois. La tranche d'âge au moment de l'inclusion à l'étude était de 1 à 6 mois. Les patients ont reçu la sébélipase alfa à 0,35 mg/kg une fois par semaine au cours des 2 premières semaines, puis à 1 mg/kg une fois par semaine. En raison de la réponse clinique sous-optimale, l'ensemble des 6 patients ayant survécu ont vu leur dose passer à 3 mg/kg une fois par semaine, augmentation qui a été appliquée entre 4 et 88 semaines (médiane de 11 semaines) après le début

du traitement à 1 mg/kg. Un patient, qui avait obtenu une réponse sous-optimale sur le plan de la croissance avec la dose de 3 mg/kg et produit des anticorps neutralisants, a vu sa dose augmenter à 5 mg/kg 1 f.p.s.

L'efficacité a été évaluée en comparant la proportion des 9 patients traités par KANUMA qui ont survécu au-delà de l'âge de 12 mois dans le cadre de l'étude LAL-CL03 à celui d'une cohorte historique de 21 nourrissons atteints du déficit en LAL d'environ le même âge, qui n'ont reçu aucun traitement et qui présentaient des caractéristiques cliniques similaires. Dans le cadre de l'étude LAL-CL03, 6 des 9 nourrissons traités par KANUMA ont survécu au-delà de 12 mois (survie à 12 mois de 67 %, IC à 95 % : 30-93 %). Dans la cohorte historique, aucun des 21 patients n'a survécu au-delà de 8 mois (survie à 12 mois de 0 %, IC à 95 % : 0-16 %).

Après l'instauration d'un traitement par KANUMA à 1 mg/kg une fois par semaine, 5 survivants sur 6 ont vu leur dose augmenter à 3 mg/kg une fois par semaine avant 52 semaines. L'ensemble des 6 survivants ont connu des améliorations sur le plan des percentiles du poids en fonction de l'âge avant la semaine 52.

Après la poursuite du traitement au-delà de l'âge de 12 mois, 1 autre patient est décédé à l'âge de 15 mois. L'âge médian des 5 patients traités par KANUMA qui ont survécu a été de 20,4 mois (intervalle de 15,7 à 42,2 mois), selon la période limite de collecte des données du 10 juin 2014.

Enfants et adultes atteints du déficit en LAL

LAL-CL02 était une étude multicentrique contrôlée par placebo et menée à double insu auprès de 66 enfants et adultes atteints du déficit en LAL. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir KANUMA à une dose de 1 mg/kg (n = 36) ou un placebo (n = 30) une fois toutes les deux semaines pendant 20 semaines au cours de la période à double insu. Les patients ont été stratifiés en fonction de facteurs de confusion possibles (âge, taux d'ALAT et utilisation des médicaments hypolipémiants). Après la fin de la période à double insu, chaque patient a entrepris un traitement par KANUMA en mode ouvert à une dose de 1 mg/kg pendant la période de prolongation. La tranche d'âge au moment de la répartition aléatoire était de 4 à 58 ans (71 % des patients avaient moins de 18 ans). Pour être admissible à l'étude, les patients devaient présenter un taux d'ALT $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) (selon les intervalles normaux spécifiques de l'âge et du sexe propres au laboratoire effectuant l'épreuve) lors de deux mesures consécutives prises à au moins 1 semaine d'intervalle. La majorité des patients (58 %) présentaient un taux de cholestérol LDL $> 4,9$ mmol/L (190 mg/dL) lors de l'inclusion dans l'étude, parmi lesquels 24 % recevaient des produits médicinaux hypolipémiants.

Le tableau 6 présente les résultats de certains critères d'évaluation de l'efficacité évalués durant la période à double insu de 20 semaines.

Tableau 4 : Critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude LAL-CL02

Critère d'évaluation	KANUMA (n = 36)	Placebo (n = 30)	Estimation des effets thérapeutiques et IC à 95 %	Valeur de p^b
Variation moyenne (%) du taux de cholestérol LDL par rapport aux valeurs initiales ^a	-28,5 %	-5,8 %	-22,7 % (-31,9, -13,5)	< 0,0001
Variation moyenne (%) du taux de cholestérol autre que HDL par rapport aux valeurs initiales ^a	-28,1 %	-6,3 %	-21,8 % (-29,3, -14,3)	< 0,0001
Variation moyenne (%) du taux de triglycérides par rapport aux valeurs initiales ^a	-26,0 %	-9,1 %	-16,9 % (-31,5, -2,3)	0,0238
Variation moyenne (%) du taux de cholestérol HDL par rapport aux valeurs initiales ^a	19,9 %	0,5 %	19,4 % (12,0, 26,9)	< 0,0001

^a Les effets thérapeutiques et les intervalles de confiance à 95 % correspondants sont établis à l'aide d'un modèle d'analyse de la covariance dans le cadre de laquelle l'âge au moment de la répartition aléatoire, les valeurs initiales du taux d'ALT et l'utilisation de médicaments hypolipémiants constituent des facteurs fixes et les valeurs initiales du paramètre, une covariable.

^b Le taux d'erreur de type I relative a été contrôlé à l'aide d'une procédure à séquence fixe.

L'effet de Kanuma sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été établi.

Les patients traités par KANUMA présentaient une réduction plus importante (en pourcentage) pour ce qui est des valeurs initiales du taux d'ALT et des lipides dans le foie (évalués par IRM), comparativement aux patients recevant un placebo. La signification de ces observations quant au lien avec la progression de la maladie du foie dans les cas de déficit en LAL n'a pas été établie.

Période ouverte

Soixante-cinq patients sur soixante-six ont été inscrits à la période ouverte au cours de laquelle ils ont reçu KANUMA à une dose de 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines. Au vu de la réponse clinique, la dose a été augmentée à 3 mg/kg une fois toutes les deux semaines chez quatre (4) des 65 patients inclus dans la période ouverte.

Au cours de la période de prolongation ouverte, les patients traités par KANUMA durant une période pouvant aller jusqu'à 36 semaines ont connu des améliorations dans les critères d'évaluation de l'efficacité mesurés durant la période à double insu.

TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Dans le cadre d'études sur la toxicité de doses répétées menées sur des rats et des macaques de Buffon, aucun effet indésirable lié à la sébélipase alfa n'a été observé à la suite de l'administration intraveineuse une fois par semaine de ce médicament. Dans le cadre d'études de 4 semaines, la dose sans effet indésirable observé était de 50 mg/kg de poids corporel, et ce, tant chez le rat que chez le macaque de Buffon, ce qui équivaut à 267 et à 310 fois les valeurs de l'ASC de 1 387 ng•h/mL chez l'être humain (à une dose de 1 mg/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines), respectivement. Dans le cadre d'une étude de 6 mois menée sur des macaques de Buffon, la dose sans effet indésirable observé était de 30 mg/kg de poids corporel, ce qui équivaut à 766 fois la valeur de l'ASC chez l'être humain. Dans le cadre de toutes les études, la dose sans effet indésirable observé était la dose la plus élevée mise à l'essai.

Dans le cadre d'études de pharmacologie sur l'innocuité, aucun effet indésirable respiratoire n'a été observé chez le rat et aucun effet indésirable cardiovasculaire n'a été observé chez le singe après l'administration de doses intraveineuses uniques de sébélipase alfa pouvant aller jusqu'à 50 mg/kg de poids corporel. De plus, aucun effet indésirable sur le SNC n'a été observé chez le rat après l'administration intraveineuse de doses pouvant aller jusqu'à 50 mg/kg de poids corporel une fois par semaine pendant 4 semaines.

Cancérogénicité et génotoxicité

Aucune étude évaluant le potentiel cancérogène et génotoxique de la sébélipase alfa n'a été menée.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans le cadre d'études portant sur la toxicité pour la reproduction et le développement, l'administration intraveineuse de sébélipase alfa n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité et aucune baisse de fertilité chez les rats de sexe masculin et féminin (administration deux fois par semaine), aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal chez le rat (administration aux jours de gestation 6, 9, 12, 15 et 17) et le lapin (administration aux jours de gestation 7, 10, 13, 16 et 19) ou sur le développement prénatal et postnatal chez le rat (administration aux jours de gestation 6, 9, 12, 15, 18 et 20 ainsi qu'aux jours 4, 7, 10, 14 et 17 suivant la naissance), et ce, aux doses pouvant être les plus élevées mises à l'essai. La dose sans effet indésirable observé sur le plan de la toxicité pour la reproduction chez le rat était de 60 mg/kg de poids corporel. La dose sans effet indésirable observé sur le plan de la toxicité embryofœtale était de 60 mg/kg de poids corporel chez le rat et de 50 mg/kg de poids corporel chez le lapin. La dose sans effet indésirable observé sur le plan de la toxicité pour le développement prénatal et postnatal, y compris la toxicité pour la reproduction dans la première génération filiale chez le rat, était de 60 mg/kg de poids corporel. Les valeurs de l'ASC observées dans le cadre de ces études étaient de 164 et de 526 fois plus élevées chez le rat et le lapin, respectivement, que celles chez l'être humain.

**LISEZ LE PRÉSENT DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS

KANUMA^{MC} est indiqué à titre de traitement des nourrissons, des enfants et des adultes ayant reçu un diagnostic de déficit en lipase acide lysosomale (LAL).

Il a été approuvé *avec conditions*. Cela signifie qu'il a passé les examens de Santé Canada et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais aussi que le fabricant a accepté de mener d'autres études pour s'assurer que le médicament fonctionne comme il le devrait. Pour obtenir de plus amples renseignements, parlez à votre professionnel de la santé.

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation à vendre un médicament au Canada.

Santé Canada ne donne un AC-C que pour les médicaments qui traitent, préviennent ou permettent d'identifier une maladie qui est grave ou qui met la vie en danger. Le médicament doit présenter des données prometteuses quant à son bon fonctionnement, à sa grande qualité et à son utilisation raisonnablement sûre. De plus, le médicament doit soit répondre à un besoin médical important au Canada, soit être beaucoup plus sûr que les traitements actuels.

Les fabricants de médicaments doivent accepter par écrit de déclarer clairement sur l'étiquette du produit que le médicament a reçu un AC-C, de mener d'autres tests pour s'assurer que le médicament fonctionne comme il le devrait, de surveiller activement le rendement du médicament après le début de sa vente et de transmettre à Santé Canada des rapports sur leurs conclusions.

KANUMA^{MC} **Sébélipase alfa pour administration intraveineuse (2 mg/mL)**

Le présent dépliant n'est qu'un résumé sur Kanuma. Il ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur KANUMA.

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir votre médicament, même si vous l'avez déjà pris. Certains renseignements pourraient avoir changé. Conservez ce dépliant, car vous pourriez devoir vous y reporter après le début de votre traitement par Kanuma.

Pourquoi utilise-t-on KANUMA?

KANUMA contient la substance active appelée « sébélipase alfa ». La sébélipase alfa est similaire à la lipase acide lysosomale (LAL), une enzyme naturelle utilisée par l'organisme pour décomposer les lipides. Elle est utilisée pour traiter les nourrissons, les enfants et les adultes atteints du déficit en lipase acide lysosomale (déficit en LAL).

Le déficit en LAL est une maladie génétique qui entraîne des lésions hépatiques, une cholestérolémie élevée et d'autres complications attribuables à une accumulation de certains types de lipides (esters de cholestéryle et triglycérides).

Comment KANUMA agit-il?

KANUMA contient la substance active appelée « sébélipase alfa », qui est similaire à la lipase acide lysosomale (LAL), une enzyme naturelle qui agit en décomposant les lipides qui s'accumulent dans les tissus et les organes.

Quels sont les ingrédients de KANUMA?

Ingrédient médicamenteux : Sébélipase alfa

Ingrédients non médicamenteux : Citrate trisodique dihydraté, acide citrique monohydraté, albumine sérique humaine et eau pour injection.

KANUMA est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

KANUMA est une solution concentrée qui doit d'abord être diluée avant de l'administrer. Fourni dans un flacon en verre transparent (type I) muni d'un bouchon de butylcaoutchouc, d'un sceau d'aluminium et d'un capuchon en plastique amovible, KANUMA renferme un concentré de 10 mL.

Ne prenez pas KANUMA dans les cas suivants :

- Votre médecin a déterminé que vous avez subi des réactions allergiques potentiellement mortelles à la sébélipase alfa contenue dans KANUMA ou à l'un de ses ingrédients.

Mises en garde et précautions

Hypersensibilité, y compris anaphylaxie

- Dans le cadre d'essais cliniques, KANUMA a causé une hypersensibilité, dont certaines étaient graves. Voici certains symptômes : douleur abdominale, agitation, fièvre, frissons, diarrhée, peau sèche et squameuse, enflure, hypertension artérielle, irritabilité, nausées,

enflure à la gorge, peau pâle, démangeaisons, éruptions cutanées et vomissements. La majorité de ces réactions se sont produites pendant la perfusion ou dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion.

- Anaphylaxie/réaction allergique potentiellement mortelle : Consultez immédiatement un médecin si vous/votre enfant présentez des signes et symptômes d'une réaction grave, y compris ceux qui suivent : gêne thoracique, yeux rouges, difficulté à respirer, éruptions cutanées généralisées et prurigineuses, apport sanguin excessif vers certaines parties du corps, enflure des paupières, écoulement nasal, battements cardiaques rapides, respiration rapide et urticaire.
- Avisez votre médecin si vous avez subi une réaction allergique grave aux œufs ou à des produits dérivés d'œufs, car les personnes ayant des antécédents connus d'allergies aux œufs ont été exclues des essais cliniques.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KANUMA afin de prévenir les effets secondaires et de vous assurer de bien utiliser le médicament. Mentionnez tout aspect de votre état de santé et tous vos problèmes de santé, notamment si :

- votre nourrisson présente une défaillance multiviscérale;
- vous êtes enceinte, vous pensez l'être ou vous prévoyez avoir un enfant;
- vous allaitez.

KANUMA et d'autres médicaments

Informez votre médecin si vous ou votre enfant prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre d'autres médicaments.

Conduite et utilisation de machines

KANUMA n'exerce aucun effet ou exerce un effet négligeable sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

KANUMA contient du sodium

Chaque flacon de 10 mL contient 33 mg de sodium. Indiquez à votre médecin si votre alimentation ou celle de votre enfant est réduite en sodium.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, notamment : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Comment KANUMA est-il administré?

Votre médecin ou votre infirmière vous administrera KANUMA, à vous-même ou à votre enfant, par perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine. Le médicament sera dilué avant de vous être administré, à vous-même ou à votre enfant. Chaque perfusion durera environ 2 heures. Vous-même ou votre enfant pourriez faire l'objet d'une surveillance par votre médecin ou votre infirmière pendant deux heures additionnelles après la perfusion.

Dose habituelle :

La dose est établie en fonction de votre poids corporel ou de celui de votre enfant. La dose recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines par voie intraveineuse. Chez les nourrissons qui présentent des signes et symptômes d'aggravation rapide de la maladie, la dose initiale recommandée est de 1 mg/kg une fois par semaine. Des ajustements posologiques peuvent être envisagés selon votre réponse au traitement ou celle de votre enfant.

Surdosage :

Les conséquences d'une surdose à KANUMA sont inconnues.

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de KANUMA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, et ce, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous omettez de prendre une dose de KANUMA. Votre médecin déterminera si vous devez recevoir votre prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de KANUMA?

Comme tous les médicaments, KANUMA peut causer des effets secondaires, même si ceux-ci ne se manifestent pas chez tous les patients. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Le tableau ci-dessous résume les effets secondaires GRAVES couramment observés chez des nourrissons (< 6 mois) atteints du DLAL qui reçoivent KANUMA.

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.	
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas
TRÈS COURANTS		
Difficulté à respirer		√
Enflure à la gorge		√
Respiration rapide		√
Battements cardiaques rapides		√
Gêne thoracique		√
Enflure légère aux paupières/yeux rouges		√
Rougeur		√
Urticaire		√

MOINS COURANTS		
Affaiblissement du tonus musculaire		√
Quantité insuffisante d'oxygène dans le sang		√
Battements cardiaques irréguliers		√

Voici certains autres effets secondaires courants (> 30 %) chez les nourrissons : diarrhée, vomissements, fièvre, écoulement nasal, congestion nasale, anémie et toux.

Le tableau ci-dessous résume les effets secondaires GRAVES couramment observés, qui sont survenus chez des enfants et des adultes atteints du DLAL qui ont reçu KANUMA.

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.	
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas
COURANTS		
Difficulté à respirer		√
Enflure à la gorge		√
Respiration rapide		√
Battements cardiaques rapides		√
Gêne thoracique		√
Enflure aux paupières/yeux rouges		√
Rougeur		√
Urticaire		√
MOINS COURANTS		
Anxiété		√

Voici d'autres effets indésirables moins couramment signalés chez les enfants et les adultes qui ont reçu KANUMA : fièvre, écoulement nasal, maux de tête, douleur à la bouche et à la gorge, constipation, faiblesse et nausées.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave et imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web [MedEffet](#);
- Par téléphone, au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
- par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur la page de [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la manière de prendre en charge les effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger de la lumière.

NE PAS CONGELER.

Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur la boîte.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de KANUMA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez obtenir ce document en visitant [le site Web de Santé Canada](#) ou du fabricant à <http://alexion.com> ou en téléphonant au 1-844-MAP-PAM2 (1-844-627-7262).

Le présent dépliant a été rédigé par Alexion Pharma GmbH.

Date de préparation : Le 7 décembre 2017