

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr_{KANUMA}^{MD}

Sébélipase alfa pour injection

Solution concentrée à diluer pour perfusion
2 mg/mL

Traitement enzymatique substitutif

Code ATC : A16AB14

Alexion Pharma GmbH
Giesshübelstrasse 30
CH – 8045 Zurich, Suisse

Date de l'approbation initiale :
15 DÉC. 2017

Date de révision :
8 SEPT. 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 244429

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Essais cliniques, section 14, SEPT. 2020

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Dose recommandée et ajustement posologique	4
3.2 Administration	5
3.3 Reconstitution	5
3.4 Dose oubliée.....	6
4 SURDOSAGE	6
5 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
6 DESCRIPTION	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Grossesse.....	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques (enfants)	13
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché	13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.1 Aperçu.....	13
9.2 Interactions médicament-médicament	13
9.3 Interactions médicament-mode de vie	13
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1 Mode d'action	14

10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	17
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	17
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.1	Méthodologie et données démographiques des études	19
14.2	Résultats de l'étude	22
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	26
15.1	Toxicologie générale.....	26
15.2	Cancérogénicité.....	27
15.3	Génotoxicité	27
15.4	Toxicité pour la reproduction et le développement.....	27
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KANUMA^{MD} (sébélipase alfa pour injection) 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 présentant un déficit en LAL, d'autres troubles métaboliques ou des hépatopathies chroniques. KANUMA doit être administré par un professionnel de la santé dûment formé qui peut prendre en charge des urgences médicales.

1.1 Enfants

Enfants (0-18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a examinées, l'innocuité et l'efficacité de KANUMA chez les enfants ont été établies; par conséquent, l'indication chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir la section 14, intitulée **Essais cliniques**).

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

1.2 Personnes âgées

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, et aucun autre schéma posologique n'est recommandé pour ceux-ci.

2 CONTRE-INDICATIONS

KANUMA est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans la préparation de celui-ci, y compris tout ingrédient non médicinal, ou encore à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section 5, intitulée **Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement**.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Dose recommandée et ajustement posologique

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

La dose initiale recommandée est de 1 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse (i.v.) 1 fois par semaine (f.p.s.). Une augmentation de la dose doit être envisagée en cas de réponse sous-optimale vis-à-vis de critères cliniques et biochimiques, y compris une faible croissance (en particulier la circonférence du centre de la partie supérieure du bras), une détérioration des marqueurs biochimiques (p. ex. transaminases hépatiques, ferritine, protéine C réactive et paramètres de la coagulation), une organomégalie qui persiste ou qui s'aggrave, une fréquence accrue d'infections intercurrentes et une aggravation persistante d'autres symptômes (p. ex. gastro-intestinaux) :

- une augmentation de la dose à 3 mg/kg doit être envisagée en cas de réponse clinique sous-optimale;
- une autre augmentation de la dose à 5 mg/kg doit être envisagée en cas de réponse clinique sous-optimale.

D'autres ajustements de la dose, tels qu'une réduction de la dose ou un élargissement de l'intervalle posologique, peuvent être apportés au cas par cas en fonction de l'atteinte et du maintien des objectifs thérapeutiques. Des études cliniques ont évalué des doses allant de 0,35 à 5 mg/kg une fois par semaine, un patient ayant reçu une dose plus élevée de 7,5 mg/kg une fois par semaine. Aucune dose supérieure à 7,5 mg/kg n'a été étudiée.

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 administré sous forme de perfusion intraveineuse une fois toutes les 2 semaines. Selon la réponse clinique, une augmentation à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines doit être envisagée.

3.2 Administration

- KANUMA est destiné à un usage intraveineux (i.v.) 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 au-delà de 2 heures 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 durant 1 heure après celle-ci, afin de détecter tout signe ou symptôme d'anaphylaxie ou toute réaction associée à la perfusion.

3.3 Reconstitution

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 pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- La solution diluée doit être administrée aux patients à l'aide d'un ensemble de perfusion à faible affinité pour les protéines comportant un filtre intégré de 0,2 µm à faible affinité pour les protéines.

Directives de 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 °C à 25 °C, en vue de réduire au minimum la possibilité que des particules protéiniques de sébélipase alfa se forment dans la solution.
4. Les flacons ne doivent pas être laissés hors du réfrigérateur durant plus de 24 heures

avant de procéder à la dilution pour 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.
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 pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Consultez les volumes totaux de perfusion recommandés en fonction de l'intervalle de poids (Tableau 1). Il ne faut pas agiter la solution, qui doit être mélangée délicatement en la retournant.

Tableau 1 : Volume total de perfusion*

Intervalle de poids (kg)	Dose à 1 mg/kg	Dose à 3 mg/kg**	Dose à 5 mg/kg***
	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Volume total de perfusion (mL)
1-10,9	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

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

** Pour les patients qui n'obtiennent pas une réponse clinique optimale à l'aide d'une dose de 1 mg/kg.

*** Pour les patients présentant un déficit en LAL au cours des 6 premiers mois de vie qui n'obtiennent pas une réponse clinique optimale à l'aide d'une dose de 3 mg/kg.

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

3.4 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.

4 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 7,5 mg/kg 1 f.p.s. ont été administrées 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.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Afin d'assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris des produits biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner tant la marque que la dénomination commune (ingrédient actif) et d'autres identificateurs spécifiques du produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique, concentration, composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution concentrée à 2 mg/mL à diluer pour perfusion	Acide citrique Albumine sérique humaine Citrate trisodique dihydraté Eau pour injection

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).

6 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 glycoprotéinique 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.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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 dont l'apport en sodium de source alimentaire est contrôlé.

Réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques ou anaphylaxie :

- Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques ou une 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, un 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 d'hypersensibilité se sont produites pendant la perfusion ou dans les 4 heures suivant la fin de celle-ci. 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 l'administration d'un traitement par des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes.
- Un prétraitement par des antipyrétiques et/ou des antihistaminiques peut contribuer à prévenir des réactions ultérieures dans les cas où un traitement des symptômes s'est révélé nécessaire.
- Les bienfaits et les risques de la reprise de l'administration de KANUMA après une réaction grave doivent être pris en considération.
- Informez les patients et/ou les prestataires de soins des signes et symptômes d'anaphylaxie et avisez-les d'obtenir sur-le-champ des soins médicaux lorsque ceux-ci surviennent.

Hypersensibilité aux œufs ou aux produits dérivés d'œufs

- KANUMA est produit dans des blancs d'œufs provenant de poules génétiquement modifiées. Les patients ayant des antécédents connus 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer l'effet direct de la sébélipase alfa sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, les effets indésirables de la sébélipase alfa comprennent les étourdissements, qui pourraient influencer sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Système immunitaire

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité. Dans le programme clinique portant sur la sébélipase alfa, les patients ont fait l'objet d'une analyse systématique des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre la sébélipase alfa, afin de déterminer l'immunogénicité de ce médicament. Les patients qui obtenaient des résultats positifs aux analyses des AAM ont aussi fait l'objet d'une analyse de l'activité inhibitrice liée à un anticorps. Dans le cadre d'études cliniques, une activité inhibitrice liée à un anticorps a été détectée à certains moments après le début de celles-ci (voir la section 8.2, intitulée **Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques**). Dans l'ensemble, il n'y a aucune relation claire entre l'apparition d'AAM/l'activité inhibitrice liée à un anticorps et les réactions d'hypersensibilité associées ou la réponse clinique sous-optimale.

Durant les essais cliniques, une diminution de la réponse clinique associée à l'apparition d'une activité inhibitrice liée à un anticorps n'a été observée que chez 3 patients présentant une délétion homozygote touchant les deux allèles des gènes de la lipase A, de la lipase acide lysosomale (LAL) et de la cholestérol 25-hydroxylase.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique relative aux effets de la sébélipase alfa sur la fertilité. Aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence dans le cadre d'études sur les animaux (voir la section 15.4, intitulée **Toxicité pour la reproduction et le développement**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Les données sur l'utilisation de la sébélipase alfa chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour déterminer si l'exposition à ce médicament pendant la grossesse pose un risque pour la mère ou le fœtus. Dans le cadre d'études menées sur les animaux, aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction n'a été enregistré (voir la section 15.4, intitulée **Toxicité pour la reproduction et le développement**). Par mesure préventive, il est préférable de ne pas utiliser KANUMA pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée issue d'études chez les femmes qui allaitent. On ignore si la sébélipase alfa passe dans le lait maternel. Une décision doit être prise, à savoir si l'on doit cesser l'allaitement ou interrompre/éviter le traitement par KANUMA, en tenant compte à la fois des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et ceux du traitement pour la femme.

7.1.3 Enfants

Enfants (0-18 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 88 enfants (âgés de 1 mois à < 18 ans lors de la première dose).

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données présentées ci-dessous reflètent l'exposition à KANUMA de 125 patients ayant reçu ce médicament à des doses allant de 0,35 mg/kg une fois toutes les 2 semaines à 7,5 mg/kg 1 f.p.s. dans le cadre d'études cliniques (voir la section 14, intitulée **Essais cliniques**). Composé de 68 hommes et de 57 femmes, le groupe de patients était âgé de 0,5 mois à 59 ans (70 % avaient moins de 18 ans) au moment de leur premier traitement par KANUMA. Chez les nourrissons, l'innocuité de KANUMA a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte de phase II/III menée auprès d'un seul groupe (étude LAL-CL03), ainsi que dans

le cadre d'une étude ouverte de phase II (étude LAL-CL08). Chez les enfants et les adultes (de 3 à 58,8 ans), l'innocuité de KANUMA a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III menée à répartition aléatoire et contrôlée par placebo (étude LAL-CL02); dans le cadre d'une étude ouverte de phase II et d'une étude ouverte de phase II menée auprès d'un seul groupe (étude LAL-CL06).

Globalement, 102 patients (enfants et adultes [58 hommes et 48 femmes]) sur 106 (96,2 %) ont reçu un schéma posologique de sébélipase alfa à 1 mg/kg toutes les 2 semaines, la durée d'exposition médiane ayant été de 33,199 mois (5,98, 59,14 mois). La majorité de ces 102 patients (66 sur 102, 64,7 %) ont participé à l'étude LAL-CL02.

La majorité des nourrissons (17 sur 19, 89,5 %, dont 10 de sexe masculin et 9 de sexe féminin) ont reçu un schéma posologique de sébélipase alfa à 1 mg/kg 1 f.p.s., les doses augmentant de 0,35 mg/kg à 5 mg/kg une fois par semaine. La durée d'exposition médiane a été de 35,614 mois (0,03, 60,19 mois).

Les effets indésirables les plus graves observés subis par 4 % des patients dans le cadre d'essais cliniques étaient des signes et symptômes évocateurs d'une anaphylaxie. Voici certains signes et symptômes : gêne thoracique, hyperémie conjonctivale, dyspnée, hyperémie, œdème palpébral, détresse respiratoire grave, tachycardie, tachypnée, irritabilité, bouffées vasomotrices, prurit, urticaire, rhinorrhée, stridor, hypoxie, pâleur et diarrhée.

8.2 Effets indésirables 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 pourraient 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.

Liste des effets indésirables sous forme de tableaux

Le tableau 3 résume les effets indésirables les plus couramment observés chez au moins 2 patients présentant un déficit en LAL à progression rapide au cours des 6 premiers mois de vie, qui ont reçu KANUMA.

Tableau 3 : Effets indésirables les plus courants chez les nourrissons présentant un déficit en LAL

Classe de systèmes-organes (MedDRA)	Terme privilégié selon MedDRA	KANUMA N = 19 n (%)
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité ^a	13 (68)
	Réaction anaphylactique	3 (16)
Troubles oculaires	Œdème palpébral	3 (16)
Troubles cardiaques	Tachycardie	10 (53)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Détresse respiratoire	8 (42)
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	15 (79)

	Vomissements	15 (79)
Troubles cutanés et sous-cutanés	Éruption cutanée	7 (37)
	Éruption maculo-papuleuse	2 (11)
Troubles généraux et affections au point d'administration	Hyperthermie	2 (11)
	Pyrexie	15 (79)
Examens exploratoires	Élévation de la température corporelle	4 (21)
	Diminution de la saturation en oxygène	2 (11)
	Élévation de la tension artérielle	2 (11)
	Élévation de la fréquence cardiaque	3 (16)
	Élévation de la fréquence respiratoire	4 (21)
	Présence d'anticorps spécifiques du médicament	2 (11)

^a Cela pourrait comprendre les symptômes suivants : irritabilité, agitation, vomissements, urticaire, eczéma, prurit, pâleur et hypersensibilité au médicament.

^b Survenue chez 3 nourrissons traités dans le cadre d'essais cliniques. D'après le terme privilégié selon MedDRA, « réaction anaphylactique » et l'application des critères de Sampson pour identifier les signes/symptômes évocateurs d'une anaphylaxie.

Le Tableau 4 résume les réactions indésirables les plus courantes qui sont survenues chez au moins 2 patients (enfants et adultes) présentant un déficit en LAL qui recevaient KANUMA.

Tableau 4 : Effets indésirables les plus courants chez les enfants et les adultes présentant un déficit en LAL

Classe de systèmes-organes (MedDRA)	Terme privilégié selon MedDRA	KANUMA N = 106 n (%)	Placebo* N = 30 n (%)
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^a	2 (2)	0
	Hypersensibilité ^b	46 (43)	0
Troubles du système nerveux	Étourdissements	13 (12)	1 (3)
Troubles cardiaques	Tachycardie	3 (3)	0
Troubles vasculaires	Hyperémie	2 (2)	0
	Hypotension	2 (2)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	7 (7)	1 (3)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	34 (32)	1 (3)
	Diarrhée	41 (39)	5 (17)
	Distension abdominale	3 (3)	0
	Éruption cutanée	9 (8)	3 (10)

Troubles cutanés et sous-cutanés	Éruption papuleuse	5 (5)	1 (3)
Troubles généraux et affections au point d'administration	Fatigue	12 (11)	2 (7)
	Pyrexie	45 (42)	6 (20)
	Gêne thoracique	4 (4)	0
	Réaction au point de perfusion ^c	5 (5)	0
Examens exploratoires	Élévation de la température corporelle	6 (6)	1 (3)

^a Survenue chez 2 patients traités dans le cadre d'essais cliniques. D'après le terme privilégié selon MedDRA, « réaction anaphylactique », et l'application des critères de Sampson pour identifier les signes/symptômes évocateurs d'une anaphylaxie.

^b Cela pourrait comprendre les effets suivants : frissons, eczéma, œdème laryngé, nausées, prurit, urticaire.

^c Cela comprend les effets suivants : extravasation au point de perfusion, douleur au point de perfusion et urticaire au point de perfusion.

* Seule l'étude LAL-CL02 comportait un groupe de comparaison dont la durée de la période de traitement à l'insu était de 20 semaines.

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

Dans le cadre d'essais cliniques, 5 patients (3 nourrissons sur 19 et 2 patients [enfants/adultes] sur 106) sur 125 qui ont été traités par KANUMA ont présenté de graves signes et symptômes évocateurs d'une anaphylaxie en réaction à KANUMA. Ces patients ont subi des réactions durant la perfusion. Voici certains signes et symptômes : gêne thoracique, hyperémie conjonctivale, dyspnée, œdème palpébral, hyperémie, détresse respiratoire grave, tachycardie, tachypnée, irritabilité, bouffées vasomotrices, prurit, urticaire, rhinorrhée, stridor, hypoxie, pâleur et diarrhée. Le cas d'anaphylaxie le plus tardif est survenu 1 an après l'instauration du traitement.

Dans le cadre d'essais cliniques, 59 patients traités par KANUMA sur 125, dont 13 nourrissons sur 19 (68 %) et 46 enfants/adultes sur 106 (43 %) ont présenté au moins 1 réaction d'hypersensibilité (d'après une liste validée prédéterminée de termes regroupés en vue d'identifier les réactions d'hypersensibilité éventuelles). Voici certains signes et symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité ou éventuellement liés à celle-ci, qui surviennent chez au moins deux patients, y compris sans toutefois s'y limiter, ceux qui suivent : douleur abdominale, agitation, bronchospasme, frissons, diarrhée, œdème palpébral, eczéma, œdème facial, hypertension, irritabilité, œdème laryngé, enflure des lèvres, nausées, œdème, pâleur, prurit, pyrexie/élévation de la température corporelle, éruption cutanée, tachycardie, urticaire et vomissements. La majorité des réactions se sont produites pendant la perfusion ou dans les 4 heures suivant la fin de la perfusion.

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, avant de s'atténuer au cours des 8 semaines de traitement suivantes (voir la section 10.1, intitulée **Mode d'action**).

Immunogénicité

Il y a un risque d'immunogénicité (voir la section intitulée **Mises en garde et précautions**).

Parmi les 125 participant à des études cliniques qui présentaient un déficit en LAL, 19 sur 125 (15,0 %) ont obtenu des résultats positifs pour les anticorps anti-médicament (AAM) à certains moments après l'instauration du traitement par KANUMA. Chez les enfants et les adultes, les résultats positifs pour les AAM était passagers, les titres d'AAM signalés étant généralement faibles. Des résultats constamment positifs pour les AAM a a été observée chez 10 nourrissons sur 19 et la persistance de titres élevés d'AAM, chez 3 nourrissons sur 10. Parmi ces 19 patients, 11 (58%) ont aussi présenté une activité inhibitrice liée à un anticorps (anticorps neutralisants) à un moment donné suivant le début de l'étude.

Il n'y a eu aucune relation claire entre l'apparition d'AAM/les anticorps neutralisants et les réactions d'hypersensibilité associées ou la réponse clinique sous-optimale. Dans le cadre des études cliniques, 3 patients homozygotes pour une délétion touchant les deux allèles des gènes de la lipase A et de l'acide lysosomale [LIPA] et celui de la cholestérol 25-hydroxylase ont présenté une activité inhibitrice liée à un anticorps associée à une réponse clinique sous-optimale (voir la section 7, intitulée **Mises en garde et précautions**). Ces patients ont reçu soit un traitement immunomodulateur administré seul ou en association avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe de moelle osseuse (GMO), ce qui s'est traduit par une amélioration de la réponse clinique à KANUMA.

8.3 Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques (enfants)

Voir la section ci-dessus, intitulée Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques.

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Dans l'ensemble, les données sur l'innocuité recueillies après la mise en marché de la sébélipase alfa concordait avec le profil d'innocuité observé dans le cadre d'essais cliniques. Aucune nouvelle préoccupation sur le plan de l'innocuité n'a été relevée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

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

9.2 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.3 Interactions médicament-mode de vie

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer l'effet direct de la sébélipase alfa sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir la section 7, intitulée **Mises en garde et précautions**).

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le déficit en LAL est une maladie rare associée à une morbidité et à une mortalité importantes, qui touche les personnes de la petite enfance à l'âge adulte. 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). Chez les nourrissons, le déficit en LAL constitue une urgence médicale. La maladie, qui progresse rapidement sur une période de quelques semaines, se révèle généralement mortelle dans les 6 premiers mois de vie.

Le principal foyer d'action de l'enzyme appelée LAL est le lysosome, où elle décompose normalement des particules de lipides, y compris le c-LDL.

L'activité enzymatique liée à un déficit en LAL entraîne l'accumulation lysosomale d'esters de cholestéryle et de triglycérides dans un certain nombre de populations de cellules, d'organes et de systèmes d'organes, notamment les hépatocytes et les macrophages. Dans le foie, cette accumulation conduit à une hépatomégalie, à une augmentation des lipides dans le foie, à une élévation des taux de transaminases indiquant des lésions hépatiques chroniques, ainsi qu'à une progression de la maladie vers une fibrose, une cirrhose et des complications liées à une hépatopathie terminale. Dans la rate, le déficit en LAL cause une splénomégalie, une anémie et une thrombocytopénie. L'accumulation de lipides dans la paroi intestinale entraîne une malabsorption et un retard de croissance. Courante en présence de taux élevés de c-LDL et de triglycérides, ainsi que d'un taux faible de c-HDL, la dyslipidémie attribuable à une altération de la décomposition des lipides lysosomaux est associée à une augmentation de lipides dans le foie et à une élévation des taux de transaminases. Les patients présentant un déficit en LAL présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire et d'athérosclérose accélérée, en plus du risque accru d'hépatopathies. Le déficit enzymatique provoque aussi une production réduite de cholestérol libre, ce qui augmente la production de lipoprotéines contenant des apolipoprotéines B et réduit la formation de particules de c-HDL.

Les hypolipémiants, tels que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou les inhibiteurs de la PCSK9, pourraient réduire le taux de c-LDL chez les patients présentant un déficit en LAL, mais n'influent pas sur la progression de l'hépatopathie associée, car ces agents ne traitent pas le déficit enzymatique sous-jacent.

La sébélipase alfa est une lipase acide lysosomale recombinante humaine (LALrh), qui se lie aux récepteurs de surface cellulaire par l'intermédiaire des glycanes exprimés sur la protéine, 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. Le remplacement de l'activité enzymatique de la LAL entraîne une réduction des lipides dans le foie et des taux de transaminases, favorise le métabolisme des esters de cholestéryle et des triglycérides dans le lysosome, ce qui conduit à une réduction des taux de c-LDL, de cholestérol autre que le c-HDL et des triglycérides, ainsi qu'à une augmentation du taux de c-HDL. La réduction de substrat dans l'intestin améliore la croissance.

Dans un modèle murin de la maladie examinant le déficit en LAL, qui reproduit nombre d'aspects de la maladie chez l'être humain, une amélioration des taux sériques de transaminases, une atténuation de l'hépatomégalie et de l'hépatopathie, y compris une réduction de la fibrose du foie, le rétablissement de la croissance normale et une prolongation

de la survie ont été observés après le traitement par la sébélipase alfa.

10.2 Pharmacodynamie

Dans le cadre d'essais cliniques, après l'instauration de KANUMA, la décomposition des lipides lysosomaux a entraîné une augmentation initiale des taux de cholestérol et de triglycérides circulants au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement. Une atténuation de la dyslipidémie liée au déficit en LAL, qui a été observée au cours des 8 semaines suivantes de traitement par KANUMA, s'est accompagnée d'améliorations dans les taux d'ALAT à la semaine 4, qui se sont maintenues jusqu'à la semaine 20 chez tous les patients traités par KANUMA. Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la semaine 260 chez les nourrissons et la semaine 256 chez les enfants et les adultes traités par KANUMA.

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

10.3 Pharmacocinétique

Enfants et adultes

La pharmacocinétique de KANUMA chez les enfants et les adultes a été déterminée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 71 patients présentant un déficit en LAL, qui ont reçu une perfusion intraveineuse de KANUMA dans le cadre de l'ensemble des 3 études cliniques (LAL-CL02, LAL-CL04 et LAL-CL06) (Tableau 5). D'après une analyse non compartimentale des données, la pharmacocinétique de la sébélipase alfa est non linéaire, l'augmentation de l'exposition observée entre les doses de 1 et 3 mg/kg étant plus que proportionnelle à la dose. Aucune accumulation n'a été observée à la dose de 1 mg/kg (1 f.p.s. ou une fois toutes les 2 semaines) ou 3 mg/kg 1 f.p.s.

Tableau 5 : Tableau Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'administration répétée de la sébélipase alfa à 1 mg/kg à des patients présentant un déficit en LAL, par groupe d'âge

Paramètre	Enfants Âge de 2 à < 18 ans (N = 44) Moyen (CV en %)	Adultes Âge ≥ 18 ans (N = 24) Moyen (CV en %)
Cl (L/h)	26,2 (50,7)	37,7 (39,4)
Q (L/h)	1,57 (40,1)	1,68 (38,8)
Vc (L)	3,91 (53,6)	6,45 (95,1)
V _{ée} (L)	9,89 (21,2)	12,4 (49,3)
t _{1/2β} (h)	3,51 (61,1)	3,05 (46,7)

Remarque : Les données sur les nourrissons proviennent de l'étude LAL-CL03, celles sur les enfants, des études LAL-CL02 et LAL-CL06, celles sur les adultes, des études LAL-CL02, LAL-CL04 et LAL-CL06. Cl clairance; Q = clairance périphérique; t_{1/2β} = demi-vie d'élimination terminale; Vc = volume central de distribution; V_{ée} = volume de distribution à l'état d'équilibre.

Les paramètres d'exposition prévue à la sébélipase alfa provenant d'essais cliniques sont classés par groupe d'âge dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Résumé des paramètres d'exposition à la sébélipase alfa classés par groupe d'âge des patients présentant un déficit en LAL d'après des simulations

Paramètre Statistique	Enfants (âge de 2 à < 18 ans)	Adultes (âge ≥ 18 ans)	Dans l'ensemble
	1 mg/kg (N = 44)	1 mg/kg (N = 24)	1 mg/kg (N = 72)
ASC_{éé} (ng × h/mL) Moyenne (CV en %)	1 560 (57,0)	2 070 (41,4)	1 670 (55,4)
C_{maxéé} (ng/mL) Moyenne (CV en %)	746 (56,7)	993 (39,5)	799 (54,8)

Remarque : Les données sur les enfants proviennent des études LAL-CL02 et LAL-CL06, et celles sur les adultes, des études LAL-CL02, LAL-CL04 et LAL-CL06.

ASC_{éé} = aire sous la courbe à l'état d'équilibre; C_{maxéé} = concentration maximale à l'état d'équilibre; CV = coefficient de variation; LAL = lipase acide lysosomale.

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

Distribution : Après l'administration de plusieurs doses de sébélipase alfa 1 f.p.s. à 9 sujets adultes présentant un déficit en LAL dans le cadre de l'étude LAL-CL01, le paramètre de volume de distribution apparent (V_z) médian a diminué à mesure que la dose augmentait, variant de 22,0 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 indique qu'une plus grande quantité de sébélipase alfa se trouvait dans la circulation générale aux doses plus élevées.

Métabolisme : 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 décomposées en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques).

Élimination : L'élimination plasmatique de la sébélipase alfa a été rapide à toutes les doses, sans qu'aucun changement constant n'ait été observé au fil du temps. Après l'administration de plusieurs doses de 1 mg/kg et 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 2 semaines), la demi-vie d'élimination terminale (t_{1/2}) variait de 6,6 à 15,4 minutes à la dose de 1 mg/kg et de 6,6 à 12,7 minutes à la dose de 3 mg/kg. Après l'administration de plusieurs doses de 1 mg/kg et 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 la dose de 1 mg/kg, mais était plus faible (108-165 mL/kg) à la dose de 3 mg/kg.

Durée de l'effet : Il n'y a que peu d'information sur les conséquences des anticorps anti-médicament sur la pharmacocinétique de la sébélipase alfa.

Nourrissons (< 6 mois)

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

Populations particulières et maladies

Personnes âgées : La sébélipase alfa n'a fait l'objet d'aucune étude chez des patients de 65 ans ou plus.

Origine ethnique : Il existe peu d'information sur la pharmacocinétique de la sébélipase alfa administrée à des groupes ethniques non caucasiens.

Insuffisance hépatique : Étant donné que la sébélipase alfa est une protéine, il est attendu que sa décomposition métabolique se fait par hydrolyse peptidique. 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.

Immunogénicité

Des anticorps anti-médicament (AAM) ont été observés chez les patients atteints de DLAL (voir la section 8.2, intitulée **Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques**). Chez les enfants et les adultes atteints d'un déficit en LAL, la détection d'AAM était passagère et les titres de ces anticorps étaient généralement faibles. Aucune corrélation apparente n'a été observée entre la production d'anticorps et l'altération de la pharmacocinétique de la sébélipase alfa.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Les flacons non ouverts sont stables pendant 2 ans. Ne les utilisez pas après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

KANUMA ne contient aucun agent de conservation; par conséquent, le produit doit être utilisé immédiatement après sa 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 (36-46 °F).

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne congelez pas le produit et ne l'agitez pas. Protégez le produit de la lumière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 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 comprend 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 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, KANUMA est présenté dans des flacons à usage unique pour perfusion intraveineuse. Chaque flacon de 10 mL contient 20 mg de sébélipase alfa. 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.

Inactivation virale

Études sur la clairance virale

L'innocuité 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, ainsi que tests habituels en cours de processus.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et données démographiques des études

Tableau 7 : Résumé des données démographiques des participants aux essais cliniques sur le DLAL qui sont terminés

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
LAL-CL02	Étude multicentrique de phase III, menée à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo durant 20 semaines, suivies d'une période de prolongation ouverte	Perfusion intraveineuse 1 mg/kg toutes les 2 ^e semaines Durée : Période à double insu de 20 semaines Période ouverte pouvant aller jusqu'à 234 semaines	66 sujets (36 dans le groupe de traitement, 30 dans le groupe placebo) inscrits	16,6 ans ² (intervalle : 4-58)	33 M 33 F
LAL-CL03	Étude multicentrique et ouverte de phase II/III, menée auprès d'un seul groupe Étude sur l'augmentation de la dose Nourrissons présentant un DLAL à progression rapide et accusant un retard de croissance au cours des 6 premiers mois de vie	Perfusion intraveineuse 0,35 mg/kg/semaine (1 sujet a reçu 0,2 mg/kg) Augmentation de la dose à 1 mg/kg/semaine ou à 3 mg/kg/semaine, selon les réponses cliniques Durée du traitement : Jusqu'à 5 ans	9 sujets inscrits	3,0 mois ³ (intervalle : 1,1 -5,8)	5 M 4 F

LAL-CL04	Étude de prolongation ouverte de phase II menée auprès de sujets adultes qui ont réussi à terminer LAL-CL01, une étude de détermination de la dose	Perfusion intraveineuse 0,35, 1 ou 3 mg/kg 1 f.p.s. pendant 4 semaines; 1 ou 3 mg/kg toutes les deux semaines par la suite Durée du traitement : Jusqu'à 5 ans	8 sujets	15,6 ans ⁴ (4,1, 42,4)	6 M 2 F
LAL-CL06	Étude multicentrique ouverte de phase II	Perfusion intraveineuse 1 mg/kg toutes les 2 semaines, augmentation de la dose à 3 mg/kg toutes les 2 semaines, puis à 3 mg/kg 1 f.p.s. Durée du traitement : Jusqu'à 144 semaines	31 sujets	16,9 ans ³ (3,0, 54,8)	19 M 12 F
LAL-CL08	Étude multicentrique et ouverte de phase II portant sur des doses répétées chez des nourrissons atteints de LAL à progression rapide	Perfusion intraveineuse Dose initiale de 1 mg/kg 1 f.p.s.; augmentation de la dose à 3 mg/kg 1 f.p.s.; autre augmentation à 5 mg/kg ou 7,5 mg/kg 1 f.p.s. Durée du traitement : Jusqu'à 3 ans	10 sujets	2,7 mois ³ (0,5, 4,1)	5 M 5 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.
- (4) Âge au moment du diagnostic.

Nourrissons présentant un déficit en LAL

Étude LAL-CL03

LAL-CL03 était une étude multicentrique et ouverte menée auprès d'un seul groupe et portant sur l'administration de KANUMA à 9 patients de moins de 24 mois ayant reçu un diagnostic confirmé de déficit en LAL et connu un retard de croissance, chez qui la maladie s'était installée avant l'âge de 6 mois. Les patients étaient également atteints d'une hépatopathie à progression rapide et d'une hépatosplénomégalie grave. L'âge médian des patients au moment de l'administration initiale du médicament était de 3,0 mois (intervalle = 1-6 mois). La durée médiane de l'exposition à la sébélipase alfa était de 55,6 mois par patient (intervalle = 0,03-60 mois). Les patients ont reçu la sébélipase alfa à 0,35 mg/kg 1 f.p.s. au cours des 2 premières semaines, puis à 1 mg/kg 1 f.p.s. En raison de la réponse clinique sous-optimale, l'ensemble des 6 patients ayant survécu ont vu leur dose passer à 3 mg/kg 1 f.p.s. dès un mois et jusqu'à 20 mois après le début du traitement à 1 mg/kg. Parmi ces 6 patients, l'on a fait passer 2 de ces derniers à la dose de 5 mg/kg 1 f.p.s., de la manière autorisée dans le protocole de l'étude.

Étude LAL-CL08

LAL-CL08 était une étude multicentrique ouverte portant sur l'administration de KANUMA à 10 nourrissons âgés de 8 mois ou moins, qui avaient reçu un diagnostic confirmé de déficit en LAL et avaient besoin d'une intervention urgente pour traiter, y compris sans toutefois s'y limiter, une distension abdominale et une hépatomégalie marquées, un retard staturo-pondéral, un trouble de la coagulation, une anémie grave, et/ou dont un frère ou une sœur avait déjà subi un déficit en LAL à progression rapide.

L'âge médian des patients de l'étude au moment de leur première perfusion de sébélipase alfa était de 3 mois (intervalle : 0,5-4 mois). Quatre-vingts (80%) patients ont terminé l'étude. La durée médiane d'exposition a été de 34 mois (intervalle : 1-37 mois). On a considéré la mort de 2 patients (20 %) comme une interruption précoce. L'ensemble des 10 patients ont reçu une dose initiale de 1 mg/kg 1 f.p.s. Les 9 patients qui ont survécu au-delà de la semaine 4 ont chacun passé à la dose plus élevée de 3 mg/kg 1 f.p.s., et 7 d'entre eux ont passé à une dose ultérieure plus élevée de 5 mg/kg 1 f.p.s., de la manière autorisée dans le protocole de l'étude. Un patient est passé à une dose encore plus élevée de 7,5 mg/kg 1 f.p.s. Deux patients ont passé à une dose ultérieure moins élevée après des greffes réussies; un patient a reçu une GMO et l'autre, une GCSH.

Enfants et adultes présentant un déficit en LAL

Étude LAL-CL02

LAL-CL02 était une étude multicentrique contrôlée par placebo et menée à double insu auprès de 66 enfants et adultes présentant un 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. L'âge moyen au moment de la répartition aléatoire était de 16,6 ans, l'intervalle étant de 4 à 58 ans (36 % étaient âgés de moins de 12 ans et 71 %, de moins de 18 ans). Pour être admissible à l'étude, les patients doivent présenter un taux d'ALAT $\geq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN). La majorité des patients (58 %) présentaient un taux de cholestérol-LDL

> 4,9 mmol/L (> 190 mg/dL) lors de leur inscription à l'étude, dont 24 % recevaient des hypolipidémiants. Parmi les 32 patients qui avaient subi une biopsie hépatique au moment de leur inscription à l'étude, 100 % présentaient une fibrose et 31 %, une cirrhose. La tranche d'âge des patients dont la biopsie révélait une cirrhose allait de 4 à 21 ans.

Étude LAL-CL01/LAL-CL04

LAL-CL01, une étude de détermination de la dose, a été suivie de LAL-CL04, une étude ouverte de prolongation portant sur l'innocuité, menée auprès de patients adultes atteints d'un dysfonctionnement hépatique attribuable à un DLAL. Après avoir reçu un traitement durant 4 semaines, huit patients sur neuf sont passés de l'étude LAL-CL01 (0,35 mg/kg toutes les semaines, 1 mg/kg toutes les semaines ou 3 mg/kg toutes les semaines) à l'étude LAL-CL04 (1 mg/kg toutes les semaines ou 3 mg/kg toutes les semaines), 5 patients recevant une dose de 1 mg/kg toutes les semaines et 3 patients recevant une dose de 3 mg/kg toutes les semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans.

Étude LAL-CL06

LAL-CL06 était une étude multicentrique ouverte menée auprès de 31 enfants et adultes présentant un déficit en LAL, qui a été conçue pour inclure des patients qui auraient pu ne pas avoir été admissibles à des études cliniques antérieures en raison de leur âge, de la progression de leur maladie, de leurs antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de greffe du foie, de manifestations moins courantes de leur maladie ou de caractéristiques de leur maladie les ayant empêchés de prendre part à une étude contrôlée par placebo. Au moins 4 patients de l'étude étaient âgés de 2 à 4 ans. L'étude comportait une période de sélection allant jusqu'à 45 jours, une période de traitement allant jusqu'à 96 semaines et une période de prolongation du traitement allant jusqu'à 48 semaines (pour un total de 144 semaines de traitement). La durée médiane de l'exposition à la sébélipase alfa a été de 33,15 mois (intervalle : 14-33,5 mois).

Parmi les 31 patients, 28 ont terminé la période de traitement de 96 semaines (1 patient a abandonné son traitement à la semaine 61 en retirant son consentement, 1 patiente s'est retirée de l'étude à la semaine 64 en raison d'une grossesse et 1 patient à la semaine 76, en raison du passage au traitement commercial). Parmi les 28 patients qui ont terminé la période de traitement de 96 semaines, 25 ont continué à recevoir le traitement par la sébélipase alfa au cours de la période de prolongation du traitement. L'ensemble des 31 patients ont reçu une dose initiale de 1 mg/kg 1 f.p.s. de sébélipase alfa. Parmi les 31 patients, 13 ont reçu des doses plus élevées, de la manière autorisée dans le protocole de l'étude. Parmi ces 13 patients, 11 ont vu leur dose de 1 mg/kg 1 f.p.s. passer à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, et 4 d'entre eux, à la dose encore plus élevée de 3 mg/kg 1 f.p.s.

14.2 Résultats de l'étude

Nourrissons présentant un déficit en LAL

Étude LAL-CL03

L'efficacité a été évaluée en comparant les patients traités par KANUMA qui ont survécu au-delà de l'âge de 12 mois dans le cadre de l'étude LAL-CL03 à une cohorte historique de nourrissons présentant un déficit en LAL ayant des caractéristiques cliniques semblables, qui n'ont reçu aucun traitement. 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 la poursuite du traitement au-delà de l'âge de 48 mois, 1 autre patient est décédé à l'âge de 15 mois.

KANUMA a permis des améliorations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT)/d'aspartate aminotransférase (ASAT) (indiquant une diminution des lésions hépatiques) et a entraîné un gain de poids; les améliorations observées au cours des premières semaines de traitement se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude. Du début de l'étude à la semaine 240 (mois 60), les réductions moyennes des taux d'ALAT et d'ASAT étaient respectivement de -43,5 U/L et de -42,25 U/L. Du début de l'étude à la semaine 240, le percentile moyen du poids par rapport à l'âge est passé de 12,74 % à 43,17 % et le taux moyen d'albumine sérique, de 26,9 g/L à 31,98 g/L. L'augmentation de la dose à 3 mg/kg 1 f.p.s. a été associée à des améliorations supplémentaires au chapitre du gain de poids, des cas de lymphadénopathie et de l'albumine sérique.

Étude LAL-CL08

Les pourcentages (intervalles de confiance [IC] à 95 %) de patients ayant survécu jusqu'à 12, 18, 24 et 36 mois de vie étaient de 90 % (55,5 %, 99,7 %), de 80 % (44,4 %, 97,5 %), de 80 % (44,4 %, 97,5 %) et de 75 % (34,9 %, 96,8 %), respectivement. Deux patients de moins de 36 mois de vie au moment de la fin de l'étude ont été exclus de l'analyse de la survie à 36 mois. Une réduction des taux d'ASAT, de gamma glutamyltransférase (GGT) et de bilirubine totale, ainsi qu'une augmentation du taux sérique d'albumine ont été observées pour l'ensemble de la population de l'étude, les variations médianes entre le début de l'étude et la dernière évaluation ayant été de -34,5 U/L, de -66,67 UI/L, de -63,64 µmol/L, et de 33,33 g/L, respectivement.

La taille et le poids ont augmenté graduellement. Les variations médianes par rapport aux valeurs initiales au chapitre des scores Z du poids par rapport à la taille ont diminué jusqu'à la semaine 4. À partir de la semaine 24, des améliorations constantes ont été observées. Entre le début de l'étude et la semaine 144, la variation médiane (intervalle) au chapitre des scores Z du poids par rapport à la taille était de 3,07 (-1,0, 5,3).

Enfants et adultes présentant un déficit en LAL

Étude LAL-CL02

Les critères d'évaluation suivants ont été évalués : normalisation du taux d'ALAT, normalisation du taux d'ASAT, baisse du taux de cholestérol LDL et du taux de cholestérol autre que le cholestérol HDL, baisse des taux de triglycérides, augmentation du taux de cholestérol HDL, diminution des lipides dans le foie évaluée par imagerie par résonance magnétique avec séquence en écho de gradient multi-écho (IRM-MEGE), réduction du volume du foie évaluée par IRM et atténuation de la stéatose hépatique mesurée par morphométrie.

À la fin de la période de 20 semaines à double insu de l'étude, une amélioration statistiquement significative de plusieurs critères d'évaluation de l'efficacité a été observée dans le groupe traité par KANUMA, par rapport au groupe placebo, de la manière illustrée au Tableau 8. La normalisation du taux d'ALAT a été obtenue chez 31 % (11/36) des patients traités par KANUMA et 7 % (2/30) des patients recevant un placebo. À la fin de la période à double insu de 20 semaines, la normalisation du taux de cholestérol-LDL (< 130 mg/dL) a été obtenue par 40,6 % (13/32) des patients traités par KANUMA et 6,7 % (2/30) des patients recevant un placebo; ces deux groupes affichaient des valeurs initiales anormales au chapitre du taux de cholestérol-LDL (≥ 130 mg/dL).

Tableau 8 : Critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude LAL-CL02

Critères d'évaluation	Sébélipase alfa (n = 36)	Placebo (n = 30)	Valeur p ^d
Critère d'évaluation principal			
Normalisation du taux d'ALT ^a	31 %	7 %	0,0271
Critères d'évaluation secondaires			
Taux de cholestérol LDL, moyenne, variation moyenne en % par rapport aux valeurs initiales	-28 %	-6 %	< 0,0001
Taux de cholestérol autre que LDL, variation moyenne en % par rapport aux valeurs initiales	-28 %	-7 %	< 0,0001
Normalisation du taux d'AST ^b	42 %	3 %	0,0003
Taux de triglycérides, variation moyenne en % par rapport aux valeurs initiales	-25 %	-11 %	0,0375
Taux de cholestérol HDL, variation moyenne en % par rapport aux valeurs initiales	20 %	-0,3 %	< 0,0001
Lipides dans le foie ^c , variation moyenne en % par rapport aux valeurs initiales	-32 %	-4 %	< 0,0001

^a Proportion de patients ayant atteint la normalisation, définie comme 34 ou 43 U/L, selon l'âge et le sexe.

^b Proportion de patients ayant atteint la normalisation, définie comme 34-59 U/L, selon l'âge et le sexe. Évaluée chez les patients dont les valeurs initiales sont anormales (n = 36 pour la sébélipase alfa; n = 29 pour le placebo).

^c Évalués chez les patients ayant subi une IRM-MEGE (n = 2 pour la sébélipase alfa; n = 25 pour le placebo).

^d Les valeurs p ont été établies à l'aide du test exact de Fisher pour les critères d'évaluation de la normalisation et du test de la somme des rangs de Wilcoxon pour tous les autres critères d'évaluation.

Des biopsies hépatiques prises au début de l'étude et reprises à la semaine 20 étaient disponibles pour un sous-groupe de patients (n = 26). Parmi les patients ayant subi une seconde biopsie hépatique, 63 % (10/16) de ceux traités par KANUMA ont présenté une atténuation de leur stéatose hépatique (≥ 5 %) mesurée par morphométrie, contre 40 % (4/10) des patients recevant un placebo. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

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

Les patients traités par KANUMA ont présenté une réduction plus importante en pourcentage des valeurs initiales du taux d'ALAT et de lipides dans le foie (évalués par IRM), comparativement aux patients recevant un placebo. Aucune signification entre ces observations et la progression de l'hépatopathie dans les cas de déficit en LAL n'a été établie.

Période ouverte

Les patients qui ont participé à l'étude LAL-CL02 étaient admissibles à la poursuite du traitement dans le cadre d'une période ouverte de l'étude. Soixante-six patients ont été inscrits à la première période ouverte au cours de laquelle tous les patients ont reçu un schéma posologique de KANUMA à 1 mg/kg une fois toutes les deux semaines. Chez les patients qui

avaient reçu KANUMA pendant la période à double insu, la réduction du taux d'ALAT obtenue au cours des 20 premières semaines de traitement s'est maintenue et d'autres améliorations ont été constatées au chapitre des paramètres des lipides, y compris les taux de cholestérol-LDL et de cholestérol-HDL.

Pendant la période à double insu de l'étude, les patients recevant un placebo ont présenté des taux sériques élevés de transaminases et des taux sériques anormaux de lipides, et ce, de manière persistante. En cohérence avec les résultats observés chez les patients traités par KANUMA pendant la période à double insu, l'instauration du traitement par KANUMA pendant la période ouverte a produit une amélioration des taux d'ALAT et des paramètres des lipides, dont les taux de cholestérol-LDL et de cholestérol-HDL.

Les améliorations observées dans les taux d'ALAT et les paramètres des lipides (cholestérol-LDL et cholestérol-HDL) se sont maintenues durant la période ouverte de prolongation du traitement jusqu'à 256 semaines (5 ans), la durée moyenne globale du traitement ayant été de 42,45 mois.

Étude LAL-CL01/LAL-CL04

L'amélioration du taux sérique de transaminases et des taux de lipides s'est maintenue tout au long de la période de traitement de 260 semaines. Une augmentation du taux sérique de transaminases et du taux de cholestérol-LDL, ainsi qu'une diminution du taux de cholestérol-HDL a été observée durant la période au cours de laquelle les patients ne recevaient pas de traitement par KANUMA.

Étude LAL-CL06

Les taux sériques de transaminases (ALAT/ASAT) étaient élevés au départ chez environ 75 % des patients, et environ la moitié des patients présentaient des taux supérieurs à 1,5 fois la LSN. Évidents à la semaine 4, les diminutions du taux d'ALAT et d'ASAT se sont maintenues durant le traitement de longue durée par la sébélipase alfa, les variations moyennes entre le début de l'étude et la semaine 144 ayant été de -40,3 U/L (-32,0%) et de -42,2 U/L (34,2 %), respectivement.

Des augmentations transitoires du taux de cholestérol total, de cholestérol autre que le c-HDL et de c-LDL ont été observées peu de temps après l'instauration du traitement (semaine 4), avant de chuter en bas des valeurs initiales lors de la prochaine évaluation à la semaine 8. Cette observation concorde avec le déplacement des substrats de lipides accumulés provenant des tissus touchés, ce qui a d'ailleurs aussi été constaté dans le cadre d'études cliniques antérieures portant sur la sébélipase alfa. Un traitement continu et de longue durée par la sébélipase alfa a amélioré le profil des taux sériques de lipides, les variations moyennes entre le départ et la semaine 144 au chapitre des taux de c-LDL, de triglycérides et de cholestérol autre que le c-HDL ayant été de -54,2 mg/dL, -47,5 mg/dL et -63,7 mg/dL, respectivement, et les variations moyennes en pourcentage ayant été de -31,2 %, -19,1 % et -30,3 %, respectivement. Une augmentation des taux de c-HDL a été observée, l'augmentation moyenne entre le départ et la semaine 144 ayant été de 10,2 mg/dL et l'augmentation moyenne en pourcentage, de 39,7 %.

Données sur les biopsies hépatiques pratiquées chez les enfants et les adultes

Dans le cadre des études LAL-CL02 et LAL CL06, les biopsies hépatiques de 59 patients au début de l'étude et 38 patients au mois 12 (soit après 12 mois d'exposition à la sébélipase alfa)

étaient évaluables au moyen des scores de fibrose d'Ishak. L'on disposait des scores d'Ishak de 36 patients au départ et à 12 mois.

Au début de l'étude, 3 patients sur 59 (5 %) présentaient un score d'Ishak de 0 (aucune fibrose) et 15 patients (25 %) présentaient un score d'Ishak de 6, qui indique une cirrhose confirmée ou de stade avancé. Les scores d'Ishak s'étaient améliorés au mois 12, alors que 9 patients sur 38 (24 %) présentaient un score d'Ishak de 0 et 7 patients (18 %), un score d'Ishak de 6. Dans l'ensemble, 31 patients sur 36 (86,1 %) présentaient une amélioration ou une non-progression de leurs scores d'Ishak au mois 12. Dix patients (28 %) ont présenté une réduction ≥ 2 points de leurs scores d'Ishak entre le début de l'étude et le mois 12, de même qu'un changement de stade 2 au stade 0, de stade 3 aux stades 1 et 0, de stade 5 au stade 0 (réduction > 3 points), ainsi que de stade 6 aux stades 4 et 3. Globalement, les 10 patients ayant présenté une réduction ≥ 2 points de leurs scores de stade d'Ishak ont connu des améliorations substantielles dans d'autres évaluations liées à l'étude, telles qu'une réduction des taux d'ALAT, de c-LDL, de c-HDL et de cholestérol autre que le c-HDL au cours de la même période.

Selon les critères d'admissibilité, les patients de l'étude LAL-CL06 devaient généralement être proportionnellement plus atteints de cirrhose et présenter une forme plus réfractaire de la maladie que les patients de l'étude LAL-CL02, en raison d'une hépatopathie de stade plus avancé au début de l'étude. Les résultats de biopsie hépatiques obtenus dans le cadre des études LAL-CL02 et LAL-CL06 étaient constants d'une étude à l'autre. Au départ, et ce, pour les deux études, la majorité des patients présentaient une stéatose microvésiculaire (57 patients sur 59, 97 %), dont 45 des 59 patients (76 %) présentaient un score de 4 (échelle de 0-4, un score de 4 étant associé à un cas grave et équivalent à l'atteinte/la substitution de plus de 66 % des hépatocytes), ce qui est prévisible en raison de la maladie sous-jacente. Au mois 12, le pourcentage de patients présentant une stéatose microvésiculaire grave avait diminué, 17 patients sur 38 (45 %) présentant une atteinte/substitution d'hépatocytes > 66 % (score de 4).

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

15.1 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 1 f.p.s. 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 1 f.p.s. pendant 4 semaines.

15.2 Cancérogénicité

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

15.3 Génotoxicité

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

15.4 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 (recevant le médicament deux fois par semaine), aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal chez le rat (recevant le médicament aux jours de gestation 6, 9, 12, 15 et 17) et le lapin (recevant le médicament aux jours de gestation 7, 10, 13, 16 et 19) ou sur le développement prénatal et postnatal chez le rat (recevant le médicament 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, éventuellement aux doses 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 SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

KANUMA^{MD}
Sébélipase alfa pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **KANUMA** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'étant qu'un résumé, il ne donne pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez de votre maladie et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **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 des gras. Elle est utilisée pour traiter les patients atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (déficit en LAL).

Le déficit en LAL est une maladie génétique qui entraîne des lésions du foie, un taux de cholestérol élevé dans le sang et d'autres complications attribuables à une accumulation de certains types de gras (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 gras qui s'accumulent dans les tissus et les organes.

Quels sont les ingrédients de KANUMA?

Ingrédient médicinal : sébélipase alfa

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, albumine sérique humaine, citrate trisodique dihydraté, eau pour injection

KANUMA est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

KANUMA est une solution concentrée à diluer avant utilisation.

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 KANUMA ou à l'un de ses ingrédients.

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 toute maladie ou tout problème de santé, notamment si :

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

- votre alimentation ou celle de votre enfant est réduite en sodium.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :
Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

- Dans le cadre d'essais cliniques, KANUMA a causé une hypersensibilité, dont certains cas étaient graves. Voici certains symptômes : douleur abdominale, agitation, fièvre, frissons, diarrhée, peau sèche et squameuse (qui pèle), 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.
- Réaction allergique potentiellement mortelle/anaphylaxie : Consultez immédiatement un médecin si vous/votre enfant présentez des signes et symptômes d'une réaction grave, y compris ceux qui suivent : gêne à la poitrine, yeux rouges, difficulté à respirer, éruptions cutanées généralisées causant des démangeaisons, apport excessif de sang 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

KANUMA pourrait avoir un effet mineur sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines. Les effets indésirables de la sébélipase alfa comprennent les étourdissements, qui pourraient influencer sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Anticorps anti-médicament

Il se pourrait que des protéines sanguines dirigées contre KANUMA, qu'on appelle aussi « anticorps anti-médicament », apparaissent durant le traitement. Communiquez avec votre médecin si vous estimez que l'efficacité de KANUMA diminue.

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 prendre KANUMA ?

Votre médecin ou votre infirmière vous administrera KANUMA, à vous-même ou à votre enfant, au moyen d'une 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 2 autres heures après la perfusion.

Dose habituelle :

La dose que vous ou votre enfant recevez est établie en fonction du poids corporel. 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 1 f.p.s. On peut envisager d'ajuster la dose selon votre réponse au traitement ou celle de votre enfant.

Surdosage :

L'information sur le surdosage avec KANUMA est très limitée.

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 sautez une dose de KANUMA. Votre médecin déterminera si vous devez recevoir votre prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de KANUMA?

En prenant KANUMA, il est possible que vous présentiez des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. 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 enfants et des adultes atteints du DLAL qui ont reçu KANUMA.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cesser de prendre le médicament et obtenir immédiatement de l'aide médicale
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			
Maux d'estomac	√		
COURANTS			
Réaction anaphylactique (réaction allergique grave) ^a		√	
Hypersensibilité ^b		√	

^a Survenue chez 2 patients traités dans le cadre d'études cliniques. D'après le terme privilégié selon MedDRA, « réaction anaphylactique » et l'application des critères de Sampson pour identifier les signes/symptômes évocateurs d'une anaphylaxie.

^b Cela pourrait comprendre les symptômes suivants : frissons, eczéma, enflure de la gorge, nausées, démangeaisons et urticaire.

Voici d'autres effets indésirables très couramment ($\geq 1/10$) signalés chez les enfants et les adultes qui ont reçu KANUMA : étourdissements, diarrhée, fatigue et fièvre.

Voici d'autre effets indésirables couramment signalés ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les enfants et les adultes qui ont reçu KANUMA : battements cardiaques rapides, rougeur de la peau, baisse de la tension artérielle, essoufflement, ballonnements, éruptions cutanées, éruptions cutanées saillantes, douleur à la poitrine, réaction au point de perfusion et élévation de la température corporelle.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquer avec votre professionnel de la santé		Cesser de prendre le médicament et obtenir immédiatement de l'aide médicale
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			
Difficulté à respirer		√	
Hypersensibilité ^a		√	
Réaction anaphylactique (réaction allergique grave) ^b		√	
Diarrhée		√	
Vomissements		√	
Élévation de la température corporelle		√	
Fièvre		√	
Apparition de protéines sanguines		√	

^a Cela pourrait comprendre les symptômes suivants : irritabilité, agitation, vomissements, urticaire, eczéma, prurit, pâleur et hypersensibilité au médicament.

^b Survenue chez 3 nourrissons traités dans le cadre d'études cliniques. D'après le terme privilégié selon MedDRA, « réaction anaphylactique » et l'application des critères de Sampson pour identifier les signes/symptômes évocateurs d'une anaphylaxie.

Voici d'autres effets secondaires survenant très couramment ($\geq 10\%$) chez les nourrissons : enflure des paupières, battements cardiaques rapides, éruptions cutanées, éruptions cutanées saillantes, diminution de l'oxygène dans le sang, augmentation de la tension artérielle et respiration rapide.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas mentionné dans le présent document ou qui s'aggrave au point de vous empêchant d'accomplir vos occupations quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Déclaration d'effets secondaires

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- visitant la page Web [Signaler un effet secondaire \(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php\)](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour vous informer sur la manière de transmettre une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Protéger le produit de la lumière.

NE PAS CONGELER.

Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada](http://www.canada.ca), le site Web du fabricant à www.alexion.com ou par téléphone au 1-844-MAP-PAM2 (1-844-627-7262).

Le présent dépliant a été rédigé par Alexion Pharma GmbH.

Dernière révision : SEPT. 2021