

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lamzede 10 mg прах за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един флакон съдържа 10 mg велманаза алфа (*velmanase alfa*)\*.  
След реконституиране един милилитър разтвор съдържа 2 mg велманаза алфа (10 mg/5 ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

\* Велманаза алфа се произвежда в клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary, CHO) с използване на рекомбинантна ДНК технология.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Ензимозаместваща терапия за лечение на неневрологични прояви при пациенти с лека до умерена алфа-манозидоза. Вижте точки 4.4 и 5.1.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с алфа-манозидоза или в приложението на други ензимозаместващи терапии (ЕЗТ) за нарушение в лизозомното съхранение. Приложението на Lamzede трябва да се провежда от медицински специалист, способен да се справя с ЕЗТ и спешни медицински случаи.

#### Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане е 1 mg/kg телесно тегло, приложени веднъж седмично чрез интравенозна инфузия с контролирана скорост.

Ефектите от лечението с велманаза алфа трябва да се оценяват периодично и да се обмисли прекратяване на лечението при случаи, когато не се наблюдават ясно изразени ползи.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Липсват данни и няма описано съответно приложение при пациенти в старческа възраст.

### *Бъбречно или чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

### *Педиатрична популация*

Не се налага коригиране на дозата при педиатричната популация.

### Начин на приложение

Само за интравенозна инфузия.

### Указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение

Реконституираният разтвор трябва да е бистър. Да не се използва, ако се забелязват непрозрачни частици или цветът му е променен (вж. точка 6.6).

Реконституираният разтвор на Lamzede трябва да се прилага, като се използва инфузионна система, снабдена с помпа и вграден филтър 0,22 µm с ниско протеинно свързване. Продължителността на инфузията трябва да се изчислява индивидуално, като се има предвид максимална скорост на инфузия 25 ml/час за контрол на протеинния товар. Продължителността на инфузията трябва да е минимум 50 минути. По-бавна скорост на инфузията може да бъде предписана по преценка на лекаря, когато е клинично подходящо, например в началото на лечението или в случай на предишни реакции, свързани с инфузията (РСИ). За изчисляването на скоростта и времето на инфузията на базата на телесното тегло вижте таблицата в точка 6.6.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за РСИ най-малко в продължение на един час след инфузията според клиничните условия и преценката на лекаря. За допълнителни указания вижте точка 4.4.

### Инфузия в домашни условия

Може да се обмисли инфузия на Lamzede в домашни условия при пациенти, които понасят добре инфузиите. Решението даден пациент да премине на инфузия в домашни условия трябва да се вземе след оценка и препоръка от страна на лекуващия лекар. При пациенти, които получават реакции, свързани с инфузията, включително реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции, по време на инфузия в домашни условия, трябва веднага да се **намали скоростта на инфузията** или да се **спре процесът на инфузия**, като се вземе предвид тежестта на реакцията, и да се потърси помощ от медицински специалист. Дозата и скоростта на инфузията в домашни условия трябва да останат същите, като тези, използвани в болнични условия; те би могло да бъдат променени само под наблюдението на медицински специалист и лекуващия лекар.

Пациентът и/или болногледачът трябва да получат подходящо обучение от лекуващия лекар и/или медицинската сестра преди започване на инфузия в домашни условия.

## **4.3 Противопоказания**

Тежка алергична реакция към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

## Общи съображение по отношение на лечението

Тъй като кумулирането на крайните органи поражения прогресира с течение на времето, по-трудно е лечението да доведе до обратимост на увреждането или да покаже подобрене. Както при други ензимозаместващи терапии, велманаза алфа не преминава през кръвно-мозъчната бариера. Лекуващият лекар трябва да има предвид, че приложението на велманаза алфа не повлиява необратимите усложнения (т.е. скелетни деформации, мултиплена дизостоза, неврологични прояви и нарушена когнитивна функция).

## Свърхчувствителност

Реакции на свърхчувствителност се съобщават при пациенти в клиничните проучвания. Трябва да има готовност за подходяща медицинска помощ при приложение на велманаза. Ако възникнат тежки алергични или анафилактичен тип реакции, се препоръчва незабавно преустановяване на приложението на велманаза алфа и трябва да се спазват медицинските стандарти за спешно лечение.

## Реакции, свързани с инфузията

Приложението на велманаза алфа можа да доведе до РСИ, включително анафилактоидна реакция (вж. точка 4.8). Наблюдаваните РСИ при клиничните проучвания на велманаза алфа се характеризират с бърза поява на симптоми и са леки до умерени по тежест.

Овладеяването на РСИ трябва да се базира на тежестта на реакцията и включва забавяне на скоростта на инфузията, лечение с лекарствени продукти като антихистамини, антипиретици и/или кортикостероиди и/или спиране и възобновяване на лечението с увеличено време на инфузия. Премедикация с антихистамини и/или кортикостероиди може да предотврати последващи реакции в онези случаи, при които се е наложило симптоматично лечение. По време на клиничните проучвания на повечето пациенти не е правена рутинна премедикация преди инфузия на велманаза алфа.

В случай на възникване на симптоми като ангиоедем (подуване на езика и гърлото), обструкция на горните дихателни пътища или хипотония по време на или непосредствено след инфузия, трябва да се подозират анафилаксия или анафилактоидна реакция. В такъв случай, лечението с антихистамини и кортикостероиди трябва да се счита за подходящо. В най-тежките случаи трябва да се спазват съвременните медицински стандарти за спешно лечение.

Пациентът трябва да остане под наблюдение за РСИ в продължение на един час или по-дълго след инфузията, по преценка на лекуващия лекар.

## Имуногенност

Антитела могат да играят роля в реакциите, свързани с инфузията, наблюдавани при употреба на велманаза алфа. За по-нататъшна оценка на тази връзка, при случаи на развитие на тежка РСИ или липса или загуба на ефект от лечението, пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на анти-велманаза алфа антитела. В случай на влошаване на състоянието на пациента по време на ЕЗТ, трябва да се обсъди спиране на лечението.

Съществува потенциал за имуногенност.

В изследователските и основните клинични проучвания по всяко време на лечението, 8 пациенти от 33 (24%) са развили антитела от клас IgG към велманаза алфа.

В едно педиатрично клинично проучване при пациенти под 6-годишна възраст 4 от 5 пациенти (80%) са развили антитела от клас IgG към велманаза алфа. В това проучване тестът за имуногенност е направен с различен и по-чувствителен метод и по тази причина честотата на развитие на антитела от клас IgG към велманаза алфа при пациентите е по-висока, но не е сходна с данните от предишни проучвания.

Не е установена ясна връзка между титрите на антителата (ниво на велманаза алфа IgG антитела) и намаляването на ефикасността или възникването на анафилаксия или други реакции на свръхчувствителност.  
Не е доказано, че развитието на антитела повлиява клиничната ефикасност или безопасност.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Липсват данни от употребата на велманаза алфа при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Тъй като употребата на велманаза алфа има за цел да нормализира нивата на алфа-манозидазата при пациенти с алфа-манозидоза, Lamzede не се препоръчва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с велманаза алфа.

##### Кърмене

Не е известно дали велманаза алфа или нейните метаболити се екскретират в кърмата. Въпреки това, абсорбцията на всяко количество велманаза алфа, поето с кърмата, при кърмачето се счита за минимална и следователно не се очакват неблагоприятни ефекти. Lamzede може да се прилага в периода на кърмене.

##### Фертилитет

Липсват клинични данни за ефектите на велманаза алфа върху фертилитета. Проучванията при животни не дават доказателства за нарушен фертилитет.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Lamzede не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са увеличаване на телното (15%), РСИ (13%), диария (10%), главоболие (7%), артралгия (7%), повишен апетит (5%) и болки в крайниците (5%).

Повечето от тези нежелани реакции са несериозни. РСИ включват свръхчувствителност при 3 пациенти и анафилактоидна реакция при 1 пациент. Тези реакции са леки до умерени по тежест.

Наблюдавани са общо 4 сериозни нежелани реакции (загуба на съзнание при 1 пациент, остра бъбречна недостатъчност при 1 пациент, студени тръпки и хипертермия при 1 пациент). При всички случаи е настъпило възстановяване на пациентите без последствия.

## Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, отразяващи експозицията на 38 пациенти, лекувани с велманаза алфа в клиничните проучвания, са изброени в таблица 1 по-долу. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органен клас и предпочитан термин съгласно конвенцията за честота по MedDRA. В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени от клиничните проучвания, проучванията за безопасност след разрешаването за употреба и спонтанни съобщения при пациенти с алфа-манозидоза, лекувани с велманаза алфа**

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Носител на бактериална болест	С неизвестна честота
	Ендокардит	С неизвестна честота
	Фурункул	С неизвестна честота
	Стафилококова инфекция	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свърхчувствителност <sup>(1)</sup>	Чести
	Анафилактоидна реакция <sup>(1)</sup>	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишен апетит	Чести
	Понижен апетит	С неизвестна честота
Психични нарушения	Психотично поведение	Чести
	Начална инсомния	Чести
	Ажитация	С неизвестна честота
	Енкопреза	С неизвестна честота
	Психотично разстройство	С неизвестна честота
	Нервност	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Загуба на съзнание <sup>(2)</sup>	Чести
	Тремор	Чести
	Състояние на обърканост	Чести
	Синкоп	Чести
	Главоболие	Чести
	Замаяност	Чести
	Атаксия	С неизвестна честота
	Разстройство на нервната система	С неизвестна честота
	Сомнолентност	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Подуване на клепачите	Чести
	Дразнене на очите	Чести
	Очна хиперемия	Чести
	Увеличено съзене	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Цианоза <sup>(1)</sup>	Чести
	Брадикардия	Чести
	Аортна клапна инсуфициенция	С неизвестна честота
	Палпитации	С неизвестна честота
	Тахикардия	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония	С неизвестна честота
	Съдова чупливост	С неизвестна честота

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кръвотечение от носа	Чести
	Орофарингеална болка	С неизвестна честота
	Фарингеален едем	С неизвестна честота
	Хриптене	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Повръщане <sup>(1)</sup>	Чести
	Болка в горната част на корема	Чести
	Гадене <sup>(1)</sup>	Чести
	Коремна болка	Чести
	Рефлукс гастрит	Чести
	Одинофагия	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария <sup>(1)</sup>	Чести
	Хиперхидроза <sup>(1)</sup>	Чести
	Ангиоедем	С неизвестна честота
	Еритем	С неизвестна честота
	Обрив	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Чести
	Болки в крайниците	Чести
	Скованост на ставите	Чести
	Миалгия	Чести
	Болка в гърба	Чести
	Подуване на ставите	С неизвестна честота
	Затопяне на ставите	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остра бъбречна недостатъчност <sup>(2)</sup>	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия <sup>(1)</sup>	Много чести
	Студени тръпки <sup>(1)</sup>	Чести
	Болка на мястото на поставяне на катетъра	Чести
	Усещане за горещина <sup>(1)</sup>	Чести
	Умора	Чести
	Физическо неразположение <sup>(1)</sup>	Чести
	Астения	С неизвестна честота
Изследвания	Увеличаване на теглото	Много чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Главоболие, свързано с процедурата	Чести
	Реакция, свързана с инфузията	С неизвестна честота

<sup>(1)</sup> Предпочитани термини, считани за РСИ, както е описано в точката по-долу

<sup>(2)</sup> Избрани нежелани реакции, както е описано в точката по-долу

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Реакции, свързани с инфузията*

Има съобщения за РСИ (включително свръхчувствителност, цианоза, гадене, повръщане, пирексия, студени тръпки, усещане за горещина, физическо неразположение, уртикария, анафилактоидна реакция и хиперхидроза) при 13% от пациентите (5 от 38 пациенти) в клиничните изпитвания. Всички са леки или умерени по тежест и 2 са съобщени като сериозна нежелана реакция (вж. точка 5.1). Всички пациенти, които са имали РСИ, са се възстановили.

#### *Остра бъбречна недостатъчност*

В клиничните проучвания, един пациент е получил остра бъбречна недостатъчност, считана за вероятно свързана с лечението по време на проучването. Острата бъбречна недостатъчност е била умерена по тежест и е довела до временно преустановяване на лечението по време на проучването и напълно е отшумяла в рамките на 3 месеца. Съпътстващо дългосрочно лечение с високи дози ибупрофен е отбелязано по време на възникването на събитието.

### *Загуба на съзнание*

При един пациент се съобщава за едно събитие на загуба на съзнание по време на лечението при клиничните изпитвания. Събитието е възникнало 8 дни след последната инфузия и след 14 месеца на лечение. Не може да се изключи връзка с изпитваното лекарство въпреки дългия период от последната инфузия до възникването на събитието. Пациентът се е възстановил в рамките на няколко секунди и е закаран в болница, където е направена инфузия на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор и след това е изписан след 6-часово наблюдение. Пациентът е продължил участието си в проучването без промяна в нивото на дозата. Няма друго съобщение за събитие на загуба на съзнание, свързано с употребата на това лекарство, нито при клиничните изпитвания, нито през постмаркетинговия период.

### Педиатрична популация

#### *Деца под 6-годишна възраст*

Общо 5 пациенти с алфа-манозидоза под 6-годишна възраст са получавали велманаза алфа в едно клинично проучване. Профилът на безопасност е сходен с този, наблюдаван при предишните проучвания – със сходна честота, вид и тежест на нежеланите събития.

#### *Деца на възраст от 6 до 17 години*

Профилът на безопасност на велманаза алфа в клиничните проучвания, включващи деца и юноши, е сходен с този, наблюдаван при възрастни пациенти. Общо 58% от пациентите (19 от 33) с алфа-манозидоза, получавали велманаза алфа в клиничните проучвания, са били на възраст от 6 до 17 години при започване на проучването.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Няма опит с предозиране на велманаза алфа. Максималната доза велманаза алфа при клиничните проучвания е единично приложение на 100 единици/kg (приблизително съответстващи на 3,2 mg/kg). По време на инфузията при тази по-висока доза е наблюдавано краткотрайно (5 часа) умерено повишаване на температурата при един пациент. Не е приложено никакво лечение.

За овладяването на нежеланите реакции вижте точки 4.4 и 4.8.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияваща храносмилателната система и метаболизма, ензими, АТС код: A16AB15



## Механизъм на действие

Велманаза алфа, активното вещество на Lamzede, е рекомбинантна форма на човешка алфа-манозидаза. Аминокиселинната последователност на мономерния протеин е идентична с тази на естествено съществуващия ензим алфа-манозидаза при хората.

Велманаза алфа е предназначена да бъде добавена към или да замести естествената алфа-манозидаза, един ензим, който катализира последователното разграждане на хибридни или комплексни високоманозни олигозахариди в лизозомата, водещо до намаляване на количеството на кумулираните богати на маноза олигозахариди.

## Клинична ефикасност и безопасност

Общо 33 пациенти, включени в изследователски и основни проучвания (20 мъже и 13 жени, на възраст в интервала от 6 до 35 години), са били с експозиция на велманаза алфа в пет клинични проучвания. На пациентите е поставяна диагноза въз основа на активност на алфа-манозидазата <10% от нормалната активност в левкоцитите в кръвта. Пациенти с най-тежкия бързо прогресиращ фенотип (с влошаване в рамките на една година и засягане на централната нервна система) са били изключвани. На базата на този критерий са включени пациенти с лека до умерена форма на заболяването, показващи различна тежест със способност да проведат теста за издръжливост, голяма вариабилност на клиничните прояви и на възрастта, когато заболяването се е появило.

Оценени са общите ефекти от лечението в областите: фармакодинамика (понижаване на серумната концентрация на олигозахаридите), функционална (триминутен тест с изкачване на стълби (three-minute stair climbing test, 3MSCT), тест с шестминутно ходене (six-minute walking test, 6MWT) и форсиран витален капацитет (ФВК) - % от прогнозирания) и качество на живот (индекс на инвалидизация по Въпросника за оценка на здравословното състояние в детска възраст (childhood health assessment questionnaire, CHAQ disability index (DI)) и оценка на болката по Визуалната аналогова скала на CHAQ (CHAQ visual analogue scale, CHAQ-VAS)).

В основното многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза 3 с паралелни групи - rhLAMAN-05 са изследвани ефикасността и безопасността при многократно приложение на велманаза алфа в продължение на 52 седмици при доза 1 mg/kg, прилагана веднъж седмично като интравенозна инфузия. Включени са общо 25 пациенти, включително 12 педиатрични пациенти (възрастов интервал: 6 до 17 години; средно: 10,9 години) и 13 възрастни пациенти (възрастов интервал: 18 до 35 години; средно: 24,6). Всички, с изключение на един пациент, не са били лекувани преди това с велманаза алфа. Общо 15 пациенти (7 педиатрични и 8 възрастни) са получавали активно лечение и 10 пациенти са получавали плацебо (5 педиатрични и 5 възрастни). Резултатите (серумна концентрация на олигозахариди, 3MSCT, 6MWT и ФВК%) са представени в таблица 2. Доказан е фармакодинамичен ефект със статистически значимо понижаване на серумните олигозахариди в сравнение с плацебо. Резултатите, наблюдавани при пациенти под 18-годишна възраст, показват подобрение. При пациенти над 18 години се наблюдава стабилизиране. Цифровото изражение на подобрението при повечето клинични крайни точки спрямо плацебо (2 до 8 %), отбелязано през годината на наблюдение, може да е показателно за способността на велманаза алфа да забавя прогресията на съществуващото заболяване.

**Таблица 2: Резултати от плацебо-контролираното клинично проучване rhLAMAN-05 (източник на данни: rhLAMAN-05)**

Пациенти	Лечение с велманаза алфа за 12 месеца (n=15)		Лечение с плацебо за 12 месеца (n=10)		Велманаза алфа спрямо плацебо
	Действителна стойност на изходно ниво Средна стойност (SD)	Абсолютна промяна от изходно ниво Средна стойност	Действителна стойност на изходно ниво Средна стойност (SD)	Абсолютна промяна от изходно ниво Средна стойност	
<b>Серумна концентрация на олигозахариди (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>					
<b>Общо<sup>(1)</sup></b>	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95% ДИ] p-стойност		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p<0,001
<b>&lt;18 години<sup>(2)</sup></b>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
<b>≥18 години<sup>(2)</sup></b>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
<b>3MSCT (стъпки/min)</b>					
<b>Общо<sup>(1)</sup></b>	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95% ДИ] p-стойност		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p=0,406
<b>&lt;18 години<sup>(2)</sup></b>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
<b>≥18 години<sup>(2)</sup></b>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
<b>6MWT (метри)</b>					
<b>Общо<sup>(1)</sup></b>	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95% ДИ] p-стойност		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p=0,692
<b>&lt;18 години<sup>(2)</sup></b>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
<b>≥18 години<sup>(2)</sup></b>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-
<b>ФВК (% от предсказания)</b>					
<b>Общо<sup>(1)</sup></b>	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95% ДИ] p-стойност		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p=0,278
<b>&lt;18 години<sup>(2)</sup></b>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
<b>≥18 години<sup>(2)</sup></b>	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	-

<sup>(1)</sup> Общо за всички: представени са коригираната средна промяна и коригираната средна разлика, изчислени по модел ANCOVA

<sup>(2)</sup> По възраст: представени са некоригирана средна стойност и стандартно отклонение (SD).

Дългосрочната ефикасност и безопасност на велманаза алфа са изследвани в неконтролираното, открито клинично проучване фаза 3 rhLAMAN-10 при 33 пациенти (19 педиатрични и 14 възрастни, от 6 до 35 години, при започване на лечението), които са участвали преди това в проучвания на велманаза алфа. Създадена е интегрирана база данни чрез обединяване на кумулативни бази данни от всички клинични проучвания с велманаза алфа. Установени са статистически значими подобрения в нивата на серумните олигозахариди, 3MSCT, белодробната функция, серумния IgG и оценката на качеството на живот по 5-измерната европейска скала за качеството на живот (euro quality of life-5 dimensions, EQ-5D-5L) във времето, до последното наблюдение (таблица 3). Ефектите на велманаза алфа са по-ясно изразени при пациенти, по-млади от 18 години.

**Таблица 3: Промяна в клиничните крайни точки от изходно ниво до последното наблюдение в проучване rhLAMAN-10 (източник на данни: rhLAMAN-10)**

Показател	Пациенти n=33	Действителна стойност на изходно ниво Средна стойност (SD)	% промяна от изходно ниво при последното наблюдение (SD)	p-стойност [95% ДИ]
Серумна концентрация на олигозахариди ( $\mu\text{mol/l}$ )	Обща	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (стъпки/min)	Общо	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (метри)	Общо	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
ФВК (% от прогнозираня)	Общо	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Данните предполагат, че полезните ефекти от лечението с велманаза алфа намаляват с увеличаване на тежестта на заболяването и свързаните със заболяването респираторни инфекции.

Един *post hoc* мултипараметричен анализ на отговорилите на лечението потвърждава ползата от по-продължителното лечение с велманаза алфа при 87,9% от отговорилите на лечението в поне 2 области при последното наблюдение (таблица 4).

**Таблица 4: Мултипараметричен анализ на отговорилите на лечението: MCID<sup>(1)</sup> Честота на отговорилите на лечението по крайни точки и области (източник на данни: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)**

Област	Критерий	Честота на отговорилите на лечението		
		Проучване rhLAMAN-05 n=25		Проучване rhLAMAN-10 n=33
		Плацебо 12 месеца	Lamzede 12 месеца	Lamzede последно наблюдение
Фармакодинамика	Олигозахариди	20,0%	100%	91,0%
<b>Отговор в област „Фармакодинамика“</b>	<b>Олигозахариди</b>	<b>20,0%</b>	<b>100%</b>	<b>91,0%</b>
Функционална	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	ФВК (%)	20,0%	33,3%	39,4%
<b>Отговор във функционалната област</b>	<b>Комбинирано</b>	<b>30,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>72,7%</b>
Качество на живот	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
<b>Област „Качество на живот“</b>	<b>Комбинирано</b>	<b>40,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>66,7%</b>
<b>Общ отговор</b>	<b>Три области</b>	<b>0</b>	<b>13,3%</b>	<b>45,5%</b>
	<b>Две области</b>	<b>30,0%</b>	<b>73,3%</b>	<b>42,4%</b>
	<b>Една област</b>	<b>30,0%</b>	<b>13,3%</b>	<b>9,1%</b>
	<b>Нито една област</b>	<b>40,0%</b>	<b>0</b>	<b>3,0%</b>

<sup>(1)</sup> MCID: Минимална клинично значима разлика (minimal clinically important difference)

#### Педиатрична популация

##### Деца под 6-годишна възраст

Употребата на велминаза алфа при деца под 6-годишна възраст се подкрепя от данните от клиничното проучване rhLAMAN08.

Като цяло не е имало проблеми, свързани с безопасността, от употребата на велминаза алфа при педиатрични пациенти под 6-годишна възраст с алфа манозидоза. Четири от 5 пациенти са развили антитела срещу велминаза алфа по време на проучването и 3 пациенти са развили неутрализиращи/инхибиторни антитела. Двама пациенти (и двамата с положителен резултат от теста за антитела срещу велминаза алфа) са имали общо 12 РСИ, всичките овладими, като нито едно събитие не е довело до преустановяване на лечението по време на проучването. Две РСИ са оценени като сериозни и са отзвучали на същия ден, в който са възникнали. Когато е било необходимо, преди инфузията е прилагана премедикация като мярка за допълнително намаляване на рисковете, свързани с РСИ. Анализът за ефикасност показва намаляване на концентрациите на серумни олигозахариди, повишаване на нивата на IgG и дава основание да се предположи, че е настъпило подобрение в издръжливостта и слуха. Липсата на кумулиране на велминаза алфа при равновесна концентрация и резултатите от проучванията за безопасност/ефикасност потвърждават, че доза 1 mg/kg е подходяща за педиатрични пациенти (под 6-годишна възраст). Проучването дава основания да се предположат ползите от ранното лечение с велминаза алфа при деца под 6-годишна възраст.

##### Деца на възраст от 6 до 17 години

Употребата на велминаза алфа във възрастовата група от 6 до 17 години се подкрепя от доказателства от клиничните проучвания при педиатрични (19 от 33 пациенти, включени в изследователски и основни проучвания) и възрастни пациенти.

## Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Няма забележими фармакокинетични различия, свързани с пола, при пациенти с алфа-манозидоза.

### Абсорбция

Lamzede се прилага чрез интравенозна инфузия. В стационарно състояние след седмично инфузионно приложение на 1 mg/kg велманаза алфа средната максимална плазмена концентрация е около 8 µg/ml и се достига 1,8 часа след започване на приложението, съответстващо на средната продължителност на инфузията.

### Разпределение

Както се очаква за протеин с такъв размер на молекулата, обемът на разпределение в стационарно състояние е малък (0,27 l/kg), което показва разпределение, ограничено до плазмата. Плазменият клирънс на велманаза алфа (средно 6,7 ml/h/kg) съответства на бързо клетъчно захващане на велманаза алфа от манозните рецептори.

### Биотрансформация

Предвижда се, че метаболитният път на велманаза алфа е подобен на други естествено срещащи се протеини, които се разграждат до малки пептиди и накрая до аминокиселини.

### Елиминиране

След края на инфузията, плазмените концентрации на велманаза алфа спадат бифазно със среден терминален елиминационен полуживот около 30 часа.

### Линейност/нелинейност

Велманаза алфа показва приблизително линеен (например от първи ред) фармакокинетичен профил и  $C_{max}$  и AUC се увеличават пропорционално на дозата при дози в диапазона от 0,8 до 3,2 mg/kg (съответстващи на 25 и 100 единици/kg).

### Специални популации

#### *Бъбречно или чернодробно увреждане*

Велманаза алфа е протеин и се предвижда, че се разгражда чрез метаболизиране до аминокиселини. Протеини по-големи от 50 000 Da, като велманаза алфа, не се елиминират чрез бъбреците. Следователно не се очаква чернодробното и бъбречното увреждане на повлияят фармакокинетиката на велманаза алфа.

#### *Старческа възраст (≥65 години)*

Тъй като в Европа не са идентифицирани пациенти по-възрастни от 41 години, не се очаква съответна употреба при пациенти в старческа възраст.

## Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни от педиатрични пациенти повтарят данните от възрастната популация. По специално липсата на кумулиране на велманаза алфа в стационарно състояние, както и данните за безопасност/ефикасност, потвърждават, че дозата 1 mg/kg е подходяща и при пациенти под 6 години.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, ювенилна токсичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Манитол (Е 421)  
Глицин

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### Приготвен инфузионен разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 24 часа при 2°C - 8°C. От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакони 10 ml (стъкло тип I) с бромобутилова запушалка, алуминиева обкатка и полипропиленово отчупващо се капаче.  
Всеки флакон съдържа 10 mg велманаза алфа.

Опаковки с 1, 5 или 10 флакона в картонена опаковка.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Lamzede изисква приготвяне на разтвор и е предназначен само за интравенозна инфузия. Всеки флакон е само за еднократна употреба.

### Указания за приготвяне на разтвора и приложение

Разтворът на Lamzede трябва да се приготвя и прилага от медицински специалист.

По време на приготвянето трябва да се използва асептична техника. По време на приготвянето не трябва да се използват игли с филтър.

а) Необходимият брой флакони трябва да се изчислява на базата на индивидуалното тегло на пациента. Препоръчителната доза при 1 mg/kg се определя, като се използва следната формула:

- Теглото на пациента (kg) × дозата (mg/kg) = дозата на пациента (в mg).
- Дозата на пациента (в mg), разделена на 10 mg/флакон (съдържание на един флакон) = броя флакони, които трябва да бъдат реконституирани. Ако изчисленият брой флакони включва част от флакон, той трябва да се закръгли до следващото цяло число.
- Приблизително 30 минути преди приготвянето на разтвора, от хладилника трябва да се извадят необходимият брой флакони. Флаконите трябва да достигнат температурата на околната среда (между 15°C и 25°C) преди реконституирането.

Всеки флакон се реконституира с бавно инжектиране на 5 ml вода за инжекции върху вътрешната страна на стената на флакона. Всеки милилитър приготвен разтвор съдържа 2 mg велманаз алфа. Трябва да се приложи само съответстващият на препоръчителната доза обем.

Пример:

- Теглото на пациента (44 kg) × дозата (1 mg/kg) = дозата на пациента (44 mg).
- 44 mg, разделени на 10 mg/флакон = 4,4 флакона, следователно, трябва да се приготви разтвор от 5 флакона.
- От общия обем на приготвения разтвор трябва да се приложат само 22 ml (съответстващи на 44 mg).

б) Прахът трябва да се реконституира във флакона с бавно добавяне на водата за инжекции на капки, така че да се стича надолу по вътрешната страна на флакона, а не направо върху лиофилизирания прах. Трябва да се избягва силно изгласкване на водата за инжекции от спринцовката върху праха, за да се сведе до минимум разпенването. Флаконите с приготвения разтвор трябва да останат изправени върху масата за около 5-10 минути. След това всеки флакон трябва да се наклони и да се търкаля внимателно за 15-20 секунди, за да се ускори процеса на реконституиране. Флаконът не трябва да се обръща, върти или разклаща.

в) Веднага след приготвянето разтворът трябва да се прегледа визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Разтворът трябва да е бистър и **да не се използва, ако се забелязват непрозрачни частици или цветът му е променен**. Поради естеството на лекарствения продукт, приготвеният разтвор може понякога да съдържа известно количество протеинови частици под формата на тънки бели нишки или полупрозрачни фибри, които ще бъдат отделени чрез вградения филтър по време на инфузията (вж. точка „д“).

г) Приготвеният разтвор трябва да се изтегли бавно и внимателно от всеки флакон, за да се избегне разпенване в спринцовката. Ако обемът на разтвора надвишава вместимостта на една спринцовка, трябва да се приготви необходимият брой спринцовки, за да се направи бърза смяна на спринцовката по време на инфузията.

- д) Пригответният разтвор трябва да се прилага, като се използва инфузионна система, снабдена с помпа и вграден филтър 0,22  $\mu\text{m}$  с ниско протеинно свързване. Общият обем на инфузията се определя в зависимост от теглото на пациента и трябва да се приложи в продължение на минимум 50 минути. Препоръчва се да се използва винаги едно и също разреждане (2 mg/ml). За пациенти с тегло по-малко от 18 kg и които получават по-малко от 9 ml приготвен разтвор, скоростта на инфузията трябва да се изчисли така, че времето на инфузията да е  $\geq 50$  минути. Максималната скорост на инфузията е 25 ml/час (вж. точка 4.2). Времето на инфузията може да бъде изчислено от следната таблица:

Тегло на пациента (kg)	Доза (ml)	Максимална скорост на инфузия (ml/час)	Минимално време на инфузия (min)
5	2,5	3	50
6	3	3,6	50
7	3,5	4,2	50
8	4	4,8	50
9	4,5	5,4	50
10	5	6	50
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50
24	12	14,4	50
25	12,5	15	50
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50

Тегло на пациента (kg)	Доза (ml)	Максимална скорост на инфузия (ml/час)	Минимално време на инфузия (min)
53	26,5	25	64
54	27	25	65
55	27,5	25	67
56	28	25	67
57	28,5	25	68
58	29	25	70
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107



Тегло на пациента (kg)	Доза (ml)	Максимална скорост на инфузия (ml/час)	Минимално време на инфузия (min)
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Тегло на пациента (kg)	Доза (ml)	Максимална скорост на инфузия (ml/час)	Минимално време на инфузия (min)
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- е) Когато се изпразни последната спринцовка, спринцовката за приложение на дозата се сменя със спринцовка 20 ml, пълна с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. През инфузионната система трябва да се приложи обем от 10 ml разтвор на натриев хлорид, за да се достави на пациента оставащата в системата част от Lamzede.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Италия

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1258/001  
EU/1/17/1258/002  
EU/1/17/1258/003

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 23 март 2018 г.  
Дата на последно подновяване:

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Rentschler Biopharma SE  
Erwin-Rentschler-Strasse 21  
88471 Laupheim  
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via San Leonardo, 96  
43122 Parma  
Италия

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на Lamzedo в домашни условия във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително за средствата за комуникация, начините на разпространение и всякакви други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Lamzede е наличен на пазара, на всички медицински специалисти (МС), от които се очаква да предписват Lamzede, е предоставен следният обучителен пакет, включващ „Ръководство за медицинските специалисти, лекуващи пациенти с алфа-манозидоза (Ръководство за МС)“.

#### **Обучителни материали за МС:**

Обучителните материали за медицинските специалисти включват следните елементи:

- Ръководството за МС
- Кратката характеристика на продукта

#### **Ръководство за МС:**

За да се сведе до минимум рискът от реакции на свръхчувствителност и лекарствени грешки при инфузията в домашни условия, Ръководството за МС съдържа следната ключова информация за безопасност в помощ на МС (предписващи и/или прилагащи Lamzede) при лечението на пациенти, получаващи Lamzede в домашни условия:

#### **Информация за МС, предписващи LAMZEDE:**

- информация за риска от лекарствени грешки, потенциално свързани с употребата на Lamzede в домашни условия,
- критерии за определяне на пригодността за инфузия в домашни условия,
- информация за необходимостта да се предоставят материалите за пациентите на всички пациенти, получаващи инфузии с Lamzede в домашни условия.

#### **Информация за МС, прилагащи LAMZEDE:**

- информация за риска от лекарствени грешки, потенциално свързани с употребата на Lamzede в домашни условия, с фокус върху действията, необходими за предотвратяване на лекарствени грешки, които може да възникнат в домашни условия,
- информация за риска от реакции на свръхчувствителност, включително признаци и симптоми на свръхчувствителност, и препоръчителни действия при възникване на симптоми,
- информация за приготвянето и приложението на инфузията Lamzede,
- информация за необходимостта да се предоставят материалите за пациентите на всички пациенти, получаващи инфузии с Lamzede в домашни условия.

### **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
За да се получат дългосрочни данни за ефективност и безопасност на лечението с Lamzede и за да се характеризира цялата популация с алфа-манозидоза, включително вариабилност на клиничните прояви, прогресия и естествената история, от ПРУ се изисква да подаде резултатите от проучване на базата на адекватен източник на данни, получени от регистър на пациенти с алфа-манозидоза.	Годишни отчети трябва да се подават като част от годишната преоценка

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Lanzede 10 mg прах за инфузионен разтвор  
велманаза алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон съдържа 10 mg велманаза алфа.  
След разтваряне, един милилитър разтвор съдържа 2 mg велманаза алфа (10 mg/5 ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Манитол  
Глицин  
Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор  
1 флакон  
5 флакона  
10 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник.

Да не се замразява

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне, лекарството трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, приготвеният разтвор трябва да се съхранява в хладилник не по-дълго от 24 часа.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Lamzede 10 mg прах за инфузионен разтвор  
велманаза алфа  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

10 mg

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Lamzede 10 mg прах за инфузионен разтвор велманаза алфа (velmanase alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lamzede и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lamzede
3. Как да използвате Lamzede
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lamzede
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Lamzede и за какво се използва

Lamzede съдържа активното вещество велманаза алфа, което принадлежи към група лекарства, известни като средства за ензимозаместваща терапия. Той се използва за лечение на пациенти с лека до умерена алфа-манозидоза. Прилага се за лечение на неневрологичните симптоми на заболяването.

Заболяването алфа-манозидоза е рядко генетично нарушение, причинено от липсата на ензим, наречен алфа-манозидаза, който е необходим за разграждането на определени захарни съединения (наречени „богати на маноза олигозахариди“) в организма. Когато този ензим липсва или не действа правилно, тези захарни съединения се натрупват в клетките и причиняват признаците и симптомите на заболяването. Тези типични прояви на заболяването включват отличителни черти на лицето, умствено изоставане, затруднен контрол на движенията, трудно чуване и затруднен говор, чести инфекции, проблеми с костите, мускулна болка и слабост.

Велманаза алфа е предназначена за заместване на липсващия ензим при пациенти със заболяването алфа-манозидоза.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Lamzede

### Не използвайте Lamzede

- ако сте алергични към велманазата алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да се използва Lamzede.

Може да възникнат реакции на свръхчувствителност при приложението на Lamzede. Тези реакции обикновено се появяват по време на или скоро след инфузията и може да се проявят с тежки симптоми, като локализирани или разпръснати кожна реакции, стомашно-чревни симптоми или подуване на гърлото, лицето, устните или езика (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Ако реакцията на свръхчувствителност е тежка, се препоръчва незабавно преустановяване на инфузията на Lamzede и трябва да се следват съвременните медицински стандарти за спешно лечение. Не толкова тежки реакции на свръхчувствителност може да се овладеят с временно прекъсване на инфузията или чрез забавяне на скоростта на инфузия; лекарят може да обмисли приложение на лекарства, използвани за лечение на алергия.

Ако се лекувате с Lamzede, може да получите нежелани реакции по време на или непосредствено след вливането (инфузията) за прилагане на лекарството (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“) Това е известно като **реакция, свързана с инфузията**, и понякога може да е тежка.

- Във връзка с реакциите, свързани с инфузията, Вашият лекар може да реши да Ви държи под наблюдение в продължение на един час или по-дълго след инфузията.
- Реакциите, свързани с инфузията, включват замаяност, главоболие, гадене, ниско кръвно налягане, умора и повишена температура. Ако получите реакция, свързана с инфузията, **трябва незабавно да информирате Вашия лекар.**
- Ако имате реакция, свързана с инфузията, може да Ви бъдат дадени допълнителни лекарства за лечение или за предотвратяване на бъдещи реакции. Тези лекарства може да включват лекарства, използвани за лечение на алергии (антихистамини), лекарства, използвани за лечение на повишена температура (антипиретици) и лекарства за овладяване на възпалението (кортикостероиди).
- Ако реакцията, свързана с инфузията, е тежка, Вашият лекар веднага ще спре инфузията и ще започне да Ви прилага подходящо лечение.
- Ако реакциите, свързани с инфузията, са тежки и/или лекарството не действа, Вашият лекар ще направи кръвен тест, за да провери за наличие на антитела, които биха могли да повлияят резултата от Вашето лечение.
- В повечето случаи все пак може да продължат да Ви прилагат Lamzede, дори ако получите реакция, свързана с инфузията.

Антителата може да играят роля в реакциите на свръхчувствителност и реакциите, свързани с инфузията, наблюдавани при употребата на Lamzede. Въпреки че 24% от пациентите са развили антитела срещу Lamzede по време на клиничното му разработване, не е открита ясна връзка между титрите на антителата и намаляването на ефикасността или възникването на реакции на свръхчувствителност.

### Други лекарства и Lamzede

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате **това лекарство** по време на бременност, **освен** в случай на категорична необходимост по преценка на Вашият лекар. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Не е известно дали велманаза алфа преминава в кърмата. Lamzede може да се прилага в периода на кърмене, тъй като велманаза алфа няма да се абсорбира от кърмено дете.

### **Шофиране и работа с машини**

Lamzede не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **Lamzede съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Lamzede**

Това лекарство трябва да се използва само под наблюдението на лекар с опит в лечението на алфа-манозидоза или други подобни заболявания и трябва да се прилага само от медицински специалист.

Lamzede трябва да се използва само под наблюдението на лекар, който има широки познания в областта на лечението на заболяването алфа-манозидоза. Вашият лекар може да Ви информира, че лечението Ви може да се провежда в домашни условия, при условие че отговаряте на определени критерии. Моля, свържете се с Вашия лекар, ако желаете лечението Ви да се провежда в домашни условия.

### **Доза**

Препоръчителната доза Lamzede е 1 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж седмично.

### **Употреба при деца и юноши**

Lamzede може да се прилага при деца и юноши при същата доза и честота както при възрастните.

### **Приложение**

Lamzede се доставя във флакон като прах за инфузия, който ще бъде приготвен с вода за инжекции, преди да бъде приложен.

След като бъде приготвено, лекарството ще Ви бъде приложено чрез инфузионна помпа (инфузия) във вена за период от най-малко 50 минути под наблюдението на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции възникват по време на инфузия или малко след това („реакция, свързана с инфузията“, вижте „Предупреждения и предпазни мерки“ в точка 2).

Докато сте на лечение с Lamzede, може да получите някои от следните реакции:

### **Сериозни нежелани реакции**

**Чести** нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- загуба на съзнание (припадък, който може да е предшестван от чувство на замаяност, примаяване или обърканост)
- остра бъбречна недостатъчност (проблеми с бъбреците, които могат да бъдат разпознати по задържане на течности, подуване на краката, глезените или стъпалата, сънливост, задух или умора)

- свръхчувствителност и сериозна алергична реакция (симптомите включват локализиран или дифузен сърбеж по кожата, замаяност, затруднено дишане, болка в гърдите, студени тръпки, треска, стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария или болки в червата, подуване на гърлото, лицето, устните или езика)

**Ако получите някакви нежелани реакции като тези, моля, информирайте Вашия лекар веднага.**

### Други нежелани реакции

**Много чести** нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- увеличаване на теллото
- треска/повишена температура

**Чести** нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- бавен пулс (брадикардия)
- посиняване на кожата и устните (цианоза)
- психотично поведение (умствено заболяване с халюцинации, затруднение в мисловната дейност и разбирането за реалността, безпокойство), трудно заспиване
- състояние на обърканост, припадък, тремор, замаяност, главоболие
- чревна (коремна) болка, дразнене на стомаха, причинено от киселините, подпомагачи храносмилането (рефлукс гастрит), гадене, повръщане
- болка на мястото на приложение на инфузията, усещане за горещина, физическо неразположение, умора
- кожни обриви (уртикария), увеличено изпотяване (хиперхидроза)
- кървене от носа
- болки в ставите, болки в гърба, скованост на ставите, болки в мускулите, болки в крайниците (ръцете, краката)
- дразнене на очите, подуване на клепачите (оток на клепачите), зачервяване на очите
- повишен апетит

Нежелани реакции – с **неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- инфекция на вътрешната стена на торбичката около сърцето (ендокардит)
- цирей
- инфекция, причинена от бактерии, наречени Staphylococcus
- понижен апетит
- възбуда, зацапване на бельото с изпражнения, нервност
- невъзможност за координиране на мускулните движения
- сънливост
- увеличено съзене
- глухота
- аортна клапна инсуфициенция (състояние, при което аортната клапа не се затваря плътно)
- бързо и/или много бързо сърцебиене
- ниско кръвно налягане
- съдова чупливост
- болка в устата и гърлото
- хриптене
- болезнено преглъщане
- зачервяване на кожата
- подуване на ставите, затопляне на ставите
- слабост

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Lamzede**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне, лекарството трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C до 8°C.

Това лекарство не трябва да се използва, ако приготвеният разтвор съдържа **непрозрачни частици или цветът му е променен**.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Lamzede**

- Активно вещество: велманаза алфа.  
Един флакон съдържа 10 mg велманаза алфа.  
След разтваряне, един милилитър разтвор съдържа 2 mg велманаза алфа (10 mg/5 ml).
- Други съставки: динатриев фосфат дихидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат (вижте точка 2 „Lamzede съдържа натрий“), манитол (E 421) и глицерин.

#### **Как изглежда Lamzede и какво съдържа опаковката**

Lamzede е бял до почти бял прах за инфузионен разтвор, доставян в стъклен флакон.  
Всяка картонена опаковка съдържа 1, 5 или 10 флакона.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Италия

#### **Производител**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via San Leonardo, 96  
43122 Parma  
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

**Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.  
Tel: + 420 261221745

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Italia S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

**Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: + 36-1-429 1060

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 88 501 64 00

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

Chiesi Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 620 1421

**Portugal**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**România**

Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35 20



**Κύπρος**  
Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Τηλ: + 39 0521 2791

**Sverige**  
Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**Latvija**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

### Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

### Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Lamzede изисква приготвяне на разтвор и е предназначен само за интравенозна инфузия. Всеки флакон е само за еднократна употреба.

### Указания за приготвяне на разтвора и приложение

Разтворът на Lamzede трябва да се приготви и прилага от медицински специалист.

По време на приготвянето трябва да се използва асептична техника. По време на приготвянето не трябва да се използват игли с филтър.

а) Необходимият брой флакони трябва да се изчислява на базата на индивидуалното тегло на пациента. Препоръчителната доза при 1 mg/kg се определя, като се използва следната формула:

- Теглото на пациента (kg) × дозата (mg/kg) = дозата на пациента (в mg).
- Дозата на пациента (в mg), разделена на 10 mg/флакон (съдържание на един флакон) = броя флакони, които трябва да бъдат разтворени. Ако изчисленият брой флакони включва част от флакон, той трябва да се закръгли до следващото цяло число.
- Приблизително 30 минути преди приготвянето на разтвора, от хладилника трябва да се извадят необходимият брой флакони. Флаконите трябва да достигнат температурата на околната среда (между 15°C и 25°C) преди разтварянето.

Всеки флакон се разтваря с бавно инжектиране на 5 ml вода за инжекции върху вътрешната страна на стената на флакона. Всеки милилитър приготвен разтвор съдържа 2 mg велманаз алфа. Трябва да се приложи само съответстващият на препоръчителната доза обем.

Пример:

- Теглото на пациента (44 kg) × дозата (1 mg/kg) = дозата на пациента (44 mg).
- 44 mg, разделени на 10 mg/флакон = 4,4 флакона, следователно, трябва да се приготви разтвор от 5 флакона.
- От общия обем на приготвения разтвор трябва да се приложат само 22 ml (съответстващи на 44 mg).

- б) Прахът трябва да се разтвори във флакона с бавно добавяне на водата за инжекции на капки, така че да се стича надолу по вътрешната страна на флакона, а не направо върху лиофилизирания прах. Трябва да се избягва силно изтласкване на водата за инжекции от спринцовката върху праха, за да се сведе до минимум разпенването. Флаконите с приготвеният разтвор трябва да останат изправени върху масата за около 5-10 минути. След това всеки флакон трябва да се наклони и да се търкаля внимателно за 15-20 секунди, за да се ускори процеса на разтваряне. Флаконът не трябва да се обръща, върти или разклаща.
- в) Веднага след приготвянето разтворът трябва да се прегледа визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Разтворът трябва да е бистър и **да не се използва, ако се забелязват непрозрачни частици или цветът му е променен**. Поради естеството на лекарствения продукт, приготвеният разтвор може понякога да съдържа известно количество протеинови частици под формата на тънки бели нишки или полупрозрачни фибри, които ще бъдат отделени чрез вградения филтър по време на инфузията (вж. точка „д“).
- г) Приготвеният разтвор трябва да се изтегли бавно и внимателно от всеки флакон, за да се избегне разпенване в спринцовката. Ако обемът на разтвора надвишава вместимостта на една спринцовка, трябва да се приготви необходимият брой спринцовки, за да се направи бърза смяна на спринцовката по време на инфузията.
- д) Приготвеният разтвор трябва да се прилага, като се използва инфузионна система, снабдена с помпа и вграден филтър 0,22 µm с ниско протеинно свързване. Общият обем на инфузията се определя в зависимост от теглото на пациента и трябва да се приложи в продължение на минимум 50 минути. Препоръчва се да се използва винаги едно и също разреждане (2 mg/ml). За пациенти с тегло по-малко от 18 kg и които получават по-малко от 9 ml приготвен разтвор, скоростта на инфузията трябва да се изчисли така, че времето на инфузията да е  $\geq 50$  минути. Максималната скорост на инфузията е 25 ml/час. Времето на инфузията може да бъде изчислено от следната таблица:

Тегло на пациента (kg)	Доза (ml)	Максимална скорост на инфузия (ml/час)	Минимално време на инфузия (min)
5	2,5	3	50
6	3	3,6	50
7	3,5	4,2	50
8	4	4,8	50
9	4,5	5,4	50
10	5	6	50
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50

Тегло на пациента (kg)	Доза (ml)	Максимална скорост на инфузия (ml/час)	Минимално време на инфузия (min)
53	26,5	25	64
54	27	25	65
55	27,5	25	67
56	28	25	67
57	28,5	25	68
58	29	25	70
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84

Тегло на пациента (kg)	Доза (ml)	Максимална скорост на инфузия (ml/час)	Минимално време на инфузия (min)
23	11,5	13,8	50
24	12	14,4	50
25	12,5	15	50
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Тегло на пациента (kg)	Доза (ml)	Максимална скорост на инфузия (ml/час)	Минимално време на инфузия (min)
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- е) Когато се изпразни последната спринцовка, спринцовката за приложение на дозата се сменя със спринцовка 20 ml, пълна с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. През инфузионната система трябва да се приложи обем от 10 ml разтвор на натриев хлорид, за да се достави на пациента оставащата в системата част от Lamzedo.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.