

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lamzede 10 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje velmanasum alfa* 10 mg.
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku velmanasum alfa 2 mg (10 mg/5 ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

*Velmanáza alfa se připravuje pomocí technologie rekombinantní DNA v savčích buňkách (ovariální buňky křečička čínského, CHO).

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok
Bílý až bělavý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Enzymová substituční terapie k léčbě jiných než neurologických manifestací u pacientů s mírnou až středně závažnou alfa-mannosidózou. Viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Na léčbu má dohlížet lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s alfa-mannosidózou nebo s podáváním jiných enzymových substitučních terapií (*enzyme replacement therapies*, ERT) při poruše strádání v lysozomech. Přípravek Lamzede má podávat zdravotnický pracovník způsobilý provádět enzymovou substituční terapii a řešit neodkladné zdravotní stavy.

Dávkování

Doporučený režim dávkování je 1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaný jednou týdně intravenózní infuzí kontrolované rychlosti. Rychlost infuze viz bod „Způsob podání“.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není úprava dávky nutná.

Starší pacienti

U starších pacientů nejsou dostupné žádné údaje. U této skupiny nebylo popsáno relevantní použití přípravku.

Pediatrická populace

U pediatrické populace není úprava dávky nutná.

Způsob podání

Pouze k podání intravenózní infuzí.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Rekonstituovaný roztok přípravku Lamzede se má podávat pomocí infuzní sady vybavené pumpou a in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,22 µm. Doba trvání infuze je třeba vypočítat individuálně s ohledem na maximální rychlost infuze 25 ml/hod, jež umožňuje kontrolovat proteinovou nálož. Doba trvání infuze má být minimálně 50 minut. Je-li to na základě uvážení lékaře klinicky vhodné, lze předepsat pomalejší rychlost infuze, například na začátku léčby nebo v případě předchozích reakcí spojených s infuzí (*infusion-related reactions*, IRR).

K výpočtu rychlosti infuze a doby trvání infuze na základě tělesné hmotnosti slouží tabulka v bodě 6.6.

V souladu s klinickými podmínkami a dle uvážení lékaře je třeba alespoň hodinu po ukončení infuze sledovat, zda se u pacienta nevyskytnou reakce spojené s infuzí. Další pokyny viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

Závažná alergická reakce na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky léčby velmanázou alfa mají být pravidelně vyhodnocovány a v případech, kdy není pozorován jasný přínos, má být zváženo ukončení léčby.

Protože poškození cílového orgánu v důsledku kumulace progreduje, je obtížnější léčebně zastavit poškození nebo docílit zlepšení. Stejně jako jiné přípravky enzymové substituční terapie ani velmanáza alfa neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Ošetřující lékař má mít na paměti, že podávání velmanázy alfa neovlivňuje ireverzibilní komplikace (tj. kostní deformity, dysostosis multiplex, neurologické manifestace a porucha kognitivní funkce).

Hypersenzitivita

V klinických studiích byly u pacientů hlášeny hypersenzitivní reakce. Při podávání velmanázy alfa je třeba, aby byla rychle dostupná vhodná zdravotnická podpora. Pokud se vyskytnou závažné alergické reakce nebo reakce anafylaktického typu, doporučuje se okamžité ukončení podávání velmanázy alfa a provedení kroků v souladu se současnými lékařskými standardy urgentní léčby.

Reakce spojené s infuzí

Podání velmanázy alfa může vést k reakci spojené s infuzí, včetně anafylaktoidní reakce (viz bod 4.8). Reakce spojené s infuzí pozorované v klinických studiích velmanázy alfa byly mírné až středně závažné a byl pro ně typický rychlý nástup symptomů.

Léčba reakcí spojených s infuzí má vycházet ze závažnosti reakce a zahrnuje zpomalení rychlosti infuze, léčbu léčivými přípravky, jako jsou antihistaminika, antipyretika a/nebo kortikosteroidy a/nebo ukončení léčby a její opětné zahájení s delší dobou trvání infuze. Předléčení antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy může zabránit výskytu následných reakcí v těch případech, kdy byla nutná symptomatická léčba. V klinických studiích nebyla většina pacientů před infuzí velmanázy alfa běžně premedikována.

Pokud se během infuze nebo bezprostředně po ní dostaví symptomy jako angioedém (otok jazyka nebo hrdla), obstrukce horních cest dýchacích nebo hypotenze, je třeba mít podezření na anafylaxi nebo anafylaktoidní reakci. V takovém případě je třeba zvážit, zda by byla vhodná léčba

antihistaminiky a kortikosteroidy. V nejzávažnějších případech je nutno postupovat podle současných zdravotnických standardů urgentní léčby.

Na základě uvážení ošetřujícího lékaře je třeba hodinu nebo déle po ukončení infuze sledovat, zda se u pacienta nevyskytnou známky reakcí spojených s infuzí.

Imunogenita

U reakcí souvisejících s léčbou pozorovaných při použití velmanázy alfa mohou hrát jistou roli protilátky. Za účelem vyhodnocení této souvislosti v případech, kdy došlo ke vzniku závažných reakcí spojených s infuzí, ke ztrátě léčebného účinku nebo kdy byl léčebný účinek nedostatečný, je třeba u pacientů vyšetřit přítomnost protilátek proti velmanáze alfa. Jestliže se během enzymové substituční terapie stav pacienta zhorší, je třeba zvážit ukončení léčby.

Přípravek vykazuje potenciál pro imunogenitu.

Ke vzniku protilátek proti velmanáze alfa třídy IgG došlo v exploračních a pivotních klinických studiích v průběhu léčby u celkem 8 pacientů ze 33 (24 %).

V pediatrické klinické studii se u pacientů mladších 6 let vyvinuly protilátky třídy IgG proti velmanáze alfa u 4 z 5 pacientů (80 %). V této studii byl test imunogenity proveden pomocí odlišné, citlivější metody, proto byla incidence pacientů, u nichž k rozvoji protilátek třídy IgG proti velmanáze alfa došlo, vyšší, nikoli však srovnatelná s údaji z předchozích studií.

Nebyla zjištěna žádná jasná korelace mezi titry protilátek (hladina protilátky IgG proti velmanáze alfa) a snížením účinnosti nebo nástupem anafylaxe či jiných hypersenzitivních reakcí.

Nebylo prokázáno, že by vznik protilátek ovlivnil klinickou účinnost nebo bezpečnost.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání velmanázy alfa těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k těhotenství, embryonálnímu/fetálnímu vývoji, porodu či postnatálnímu vývoji (viz bod 5.3). Protože velmanáza alfa má za cíl normalizovat alfa-mannosidázu u pacientů s alfa-mannosidózou, má se přípravek Lamzede používat v těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda se velmanáza alfa nebo její metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Absorpce jakéhokoli množství velmanázy alfa obsažené v mléce a požitého kojeným dítětem je však považována za minimální, a neočekávají se proto žádné nežádoucí účinky. Přípravek Lamzede lze používat během kojení.

Fertilita

Klinické údaje o účincích velmanázy alfa na fertilitu nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokazují poruchy fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lamzede nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky bylo zvýšení hmotnosti (15 %), reakce spojené s infuzí (13 %), průjem (10 %), bolest hlavy (7 %), artralgie (7 %), zvýšená chuť k jídlu (5 %) a bolest v končetině (5 %).

Většina z těchto nežádoucích účinků nebyla závažná. Reakce spojené s infuzí zahrnují hypersenzitivitu u 3 pacientů a anafylaktoidní reakci u 1 pacienta. Intenzita těchto reakcí byla mírná až střední.

Pozorovány byly celkem 4 případy závažných nežádoucích účinků (ztráta vědomí u 1 pacienta, akutní renální selhání u 1 pacienta, třesavka a hypertermie u 1 pacienta). Ve všech případech se pacienti zotavili bez následků.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 uvedená níže zachycuje nežádoucí účinky odrážející expozici 38 pacientů léčených v klinických studiích velmanázou alfa. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a preferovaných pojmů v souladu s vyjařováním frekvence podle MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako nežádoucí účinky velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s alfa-mannosidózou léčených velmanázou alfa

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivita ⁽¹⁾	Časté
	Anafylaktoidní reakce ⁽¹⁾	Časté
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšená chuť k jídlu	Časté
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Psychotické chování	Časté
	Časná insomnie	Časté
<i>Poruchy nervového systému</i>	Stav zmatenosti	Časté
	Ztráta vědomí ⁽²⁾	Časté
	Synkopa	Časté
	Tremor	Časté
	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté
<i>Poruchy oka</i>	Iritace oka	Časté
	Edém očního víčka	Časté
	Oční hyperemie	Časté
<i>Srdeční poruchy</i>	Bradykardie	Časté
	Cyanóza ⁽¹⁾	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Epistaxe	Časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Průjem	Velmi časté
	Bolest břicha	Časté
	Bolest v epigastriu	Časté
	Nauzea ⁽¹⁾	Časté
	Zvracení ⁽¹⁾	Časté
	Refluxní gastritida	Časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Kopřivka ⁽¹⁾	Časté
	Hyperhidróza ⁽¹⁾	Časté
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Artralgie	Časté
	Bolest zad	Časté
	Ztuhlost kloubu	Časté
	Myalgie	Časté
	Bolest v končetině	Časté
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Akutní renální selhání ⁽²⁾	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Pyrexie ⁽¹⁾	Velmi časté
	Bolest v místě katétru	Časté
	Třesavka ⁽¹⁾	Časté
	Pocit horka ⁽¹⁾	Časté
	Únava	Časté
	Malátnost ⁽¹⁾	Časté
<i>Vyšetření</i>	Zvýšení hmotnosti	Velmi časté
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Bolest hlavy spojená se zákrokem	Časté

⁽¹⁾ Preferované pojmy pokládané za reakce spojené s infuzí popsané v bodě uvedeném výše

⁽²⁾ Vybrané nežádoucí účinky popsané v bodě uvedeném níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojená s infuzí

Reakce spojené s infuzí (včetně přecitlivělosti, cyanózy, nauzey, zvracení, pyrexie, třesavky, pocitu horka, malátnosti, kopřivky, anafylaktoidní reakce a hyperhidrózy) byly v klinických studiích hlášeny u 13 % pacientů (5 z 38 pacientů). Všechny tyto reakce byly mírné nebo středně závažné a 2 z nich byly hlášeny jako závažná nežádoucí příhoda. Všichni pacienti, u nichž k reakci spojené s infuzí došlo, se zotavili.

Akutní renální selhání

V klinických studiích došlo u jednoho pacienta k akutnímu renálnímu selhání, jež bylo pokládáno za potenciálně související s léčbou ve studii. Toto akutní renální selhání bylo středně závažné a vedlo k dočasnému ukončení léčby ve studii. Příznaky do 3 měsíců zcela vymizely. Za možný příčinný faktor, jenž k výskytu nežádoucí příhody přispěl, byla označena dlouhodobá souběžná léčba vysokými dávkami ibuprofenu.

Ztráta vědomí

U jednoho pacienta byla hlášena ztráta vědomí, jež byla pokládána za související s léčbou ve studii. Pacient se zotavil po několika sekundách, v nemocnici mu byla podána infuze fyziologického roztoku a po 6 hodinách pozorování byl pak propuštěn.

U tohoto pacienta se později dostavily epileptické záchvaty, jež nebyly pokládány za související s touto příhodou.

Pediatrická populace

Děti ve věku do 6 let

V klinické studii byla velmanáza alfa podána celkem 5 pacientům s alfa-mannosidózou mladším 6 let. Bezpečnostní profil byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích studiích, s podobnou frekvencí, typem a závažností nežádoucích příhod.

Děti ve věkové skupině 6 až 17 let

Bezpečnostní profil velmanázy alfa v klinických studiích u dětí a dospívajících byl podobný klinickému profilu pozorovanému u dospělých pacientů. Na počátku této studie bylo celkem 58 % pacientů (19 ze 33) s alfa-mannosidózou, jimž byla podávána velmanáza alfa, ve věku 6 až 17 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

S předávkováním velmanázou alfa nejsou žádné zkušenosti. Maximální dávkou velmanázy alfa v klinických studiích bylo jednorázové podání 100 jednotek/kg (což odpovídá přibližně 3,2 mg/kg). V průběhu infuze touto vyšší dávkou byla u jednoho pacienta pozorována horečka mírné intenzity a krátkého trvání (5 hodin). Nebyla nasazena žádná léčba.

Informace o léčbě nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy.

ATC kód: A16AB15.

Mechanismus účinku

Velmanáza alfa, léčivá látka přípravku Lamzede, je rekombinantní formou lidské alfa-mannosidázy. Sekvence aminokyselin monomerních proteinů je tatáž jako u přirozeně se vyskytujícího lidského enzymu alfa-mannosidázy.

Účelem velmanázy alfa je zajistit přísun nebo nahradit přirozenou alfa-mannosidázu, enzym, jenž katalyzuje sekvenční degradaci hybridních a komplexních vysoce manosilovaných oligosacharidů v lysozomech a snižuje množství kumulovaných, na manózu bohatých oligosacharidů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Velmanáze alfa bylo v pěti klinických studiích vystaveno celkem 33 pacientů (20 mužů a 13 žen ve věkovém rozmezí 6 až 35 let) zařazených do exploračních a pivotních studií. Pacienti byli diagnostikováni na základě aktivity alfa-mannosidázy v leukocytech <10 % normální aktivity. Pacienti s nejrychleji progredujícími fenotypem (se zhoršením během jednoho roku a postižením centrálního nervového systému) byli vyřazeni. Na základě těchto kritérií byli zařazeni pacienti s mírnými až středně závažnými příznaky onemocnění, kam patří pacienti s heterogenní závažností se schopností podstoupit zátěžové testy, velkou variabilitou klinických projevů a věku, ve kterém došlo k nástupu onemocnění.

Celkové účinky léčby byly hodnoceny v doméně farmakodynamiky (snížení hladiny oligosacharidů v séru), funkční doméně (tříminutový test chůze do schodů (*three-minute stair climbing test*, 3MSCT), šestiminutový test chůze (*six-minute walking test*, 6MWT), procentuální podíl předpokládané hodnoty usilovné vitální kapacity (FVC)) a v doméně kvality života (hodnota indexu disability (*disability index*, DI) dotazníku hodnocení zdravotního stavu v dětství (*childhood health assessment questionnaire*, CHAQ) a hodnoty bolesti na vizuální analogové škále (CHAQ-VAS pain, visual analogue scale)).

V pivotní, multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii fáze 3 s paralelními skupinami (rhLAMAN-05) byla hodnocena účinnost a bezpečnost opakovaného podávání velmanázy alfa v průběhu 52 týdnů v dávce 1 mg/kg podávané jednou týdně formou intravenózní infuze. Do studie bylo celkem zařazeno 25 pacientů, včetně 12 pediatrických subjektů (věkové rozmezí 6 až 17 let, průměrný věk 10,9 let) a 13 dospělých subjektů (věkové rozmezí 18 až 35 let, průměrný věk 24,6 let). Až na jednoho nebyl dosud žádný z těchto pacientů velmanázou alfa léčen. Aktivní léčba byla podávána celkem 15 pacientům (7 pediatrickým a 8 dospělým), 10 pacientům bylo podáváno placebo (5 pediatrickým a 5 dospělým). Výsledky (sérová koncentrace oligosacharidů, test 3MSCT, test 6MWT a FVC%) jsou uvedeny v tabulce 2. Ve srovnání s placebem byl prokázán farmakodynamický účinek se statisticky významným snížením hladiny sérových oligosacharidů. Výsledky pozorované u pacientů ve věku do 18 let vykazovaly zlepšení. U pacientů ve věku nad 18 let byla prokázána stabilizace. Numerické zlepšení většiny klinických cílových ukazatelů oproti placebo (2 až 8 %), pozorované během roku sledování, by mohlo naznačovat schopnost velmanázy alfa zpomalovat progresi stávajícího onemocnění.

Tabulka 2: Výsledky z placebem kontrolované klinické studie rhLAMAN-05 (zdrojové údaje: rhLAMAN-05)

Pacienti	Léčba velmanázou alfa po 12 měsících (n=15)		Léčba placebem po 12 měsících (n=10)		Velmanáza alfa vs. placebo
	Průměr skutečných hodnot ve výchozím stavu (SD)	Průměr absolutní změny od výchozího stavu	Průměr skutečných hodnot ve výchozím stavu (SD)	Průměr absolutní změny od výchozího stavu	Korigovaný rozdíl průměrů
Sérová koncentrace oligosacharidů (μmol/l)					
Celkem⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95% IS] p-hodnota		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p<0,001
<18 let⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 let⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
3MSCT (schody/min)					
Celkem⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95% IS] p-hodnota		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p=0,406
<18 let⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥18 let⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
6MWT (metry)					
Celkem⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95% IS] p-hodnota		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p=0,692
<18 let⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥18 let⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-

Pacienti	Léčba velmanázou alfa po 12 měsících (n=15)		Léčba placebem po 12 měsících (n=10)		Velmanáza alfa vs. placebo
	Průměr skutečných hodnot ve výchozím stavu (SD)	Průměr absolutní změny od výchozího stavu	Průměr skutečných hodnot ve výchozím stavu (SD)	Průměr absolutní změny od výchozího stavu	Korigovaný rozdíl průměrů
FVC (% předpokládané hodnoty)					
Celkem⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95% IS] p-hodnota		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p=0,278
<18 let⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥18 let⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Pro celkovou hodnotu: Uvedena je hodnota korigované průměrné změny a korigovaného rozdílu průměrů stanovená na základě modelu ANCOVA.

⁽²⁾ Podle věku: Uveden je nekorigovaný průměr a SD (směrodatná odchylka).

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost velmanázy alfa byla hodnocena v nekontrolované, otevřené klinické studii fáze 3 rhLAMAN-10 u 33 subjektů (19 pediatrických a 14 dospělých, ve věku od 6 do 35 let při zahájení léčby), které se v minulosti účastnily studií s velmanázou alfa. Shrnutím kumulativních databází ze všech studií s velmanázou alfa byla vytvořena integrovaná databáze. V průběhu studie (až do posledního sledování) byla zjištěna statisticky významná zlepšení hladiny oligosacharidů v séru, výsledků testu 3MSCT, plicní funkce, sérové hladiny IgG a dotazníku EQ-5D-5L (*euro quality of life-5 dimensions*) (tabulka 3). Účinky velmanázy alfa byly patrnější u pacientů mladších 18 let.

Tabulka 3: Změna klinických cílových parametrů od výchozího stavu do posledního sledování ve studii rhLAMAN-10 (zdrojové údaje: rhLAMAN-10)

Parametr	Pacienti n=33	Průměr skutečných hodnot ve výchozím stavu (SD)	Změna od výchozího stavu při posledním sledování (SD)	p-hodnota [95% IS]
Sérová koncentrace oligosacharidů (μmol/l)	Celkově	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (schody/min)	Celkově	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metry)	Celkově	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% předpokládané hodnoty)	Celkově	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Data naznačují, že příznivé účinky léčby velmanázou alfa se snižují se zvýšením zátěže onemocnění a respiračními infekcemi souvisejícími s onemocněním.

Post-hoc multiparametrická analýza respondérů podporuje přínos dlouhodobé léčby velmanázou alfa u 87,9 % respondérů v nejméně 2 doménách při posledním pozorování (tabulka 4).

Tabulka 4: Post-hoc multiparametrická analýza respondérů MCID⁽¹⁾ Četnosti respondérů podle cílových ukazatelů a domén (zdrojová data: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Doména	Kritérium	Četnosti respondérů		
		Studie rhLAMAN-05 n=25		Studie rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 měsíců	Lamzede 12 měsíců	Lamzede Poslední pozorování
Farmakodynamika	Oligosacharidy	20,0 %	100 %	91,0 %
Odpověď ve farmakodynamické doméně	Oligosacharidy	20,0 %	100 %	91,0 %
Funkční	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Odpověď ve funkční doméně	Kombinovaná	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Kvalita života	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Doména QoL	Kombinovaná	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Celková odpověď	Tři domény	0	13,3 %	45,5 %
	Dvě domény	30,0 %	73,3 %	42,4 %
	Jedna doména	30,0 %	13,3 %	9,1 %
	Žádná doména	40,0 %	0	3,0 %

⁽¹⁾MCID: minimální klinicky důležitý rozdíl (*minimal clinically important difference*)

Pediatrická populace

Děti mladší 6 let

Pro použití velmanázy alfa u dětí mladších 6 let hovoří důkazy z klinické studie rhLAMAN08.

Při použití velmanázy alfa u pediatrických pacientů mladších 6 let s alfa-mannosidózou nebyly zaznamenány obecně žádné problémy týkající se bezpečnosti. Během studie došlo k rozvoji protilátek proti velmanáze alfa u 4 z 5 pacientů a neutralizační/inhibiční protilátky se rozvinuly u 3 pacientů. U 2 pacientů (oba pozitivní na protilátky proti velmanáze alfa) bylo zaznamenáno celkem 12 reakcí spojených s infuzí; všechny tyto reakce byly zvládnutelné a žádná příhoda nevedla k ukončení léčby ve studii. Dvě souběžné reakce spojené s infuzí byly vyhodnoceny jako závažné a upravily se již v den výskytu. Podle potřeby byla jako opatření k dalšímu snížení rizika souvisejícího s reakcemi spojenými s infuzí podána premedikace. Analýza účinnosti prokázala snížení koncentrace oligosacharidů v séru a zvýšení hladiny IgG a naznačila zlepšení sluchu a vytrvalosti. Skutečnost, že v ustáleném stavu nedochází ke kumulaci velmanázy alfa, a výsledky týkající se bezpečnosti/účinnosti potvrzují, že dávka 1 mg/kg je vhodná pro mladší pediatrické pacienty (do 6 let). U dětí mladších 6 let studie naznačila přínos časně léčby velmanázou alfa.

Děti ve věkové skupině 6 až 17 let

Použití velmanázy alfa ve věkové skupině 6 až 17 let podporují důkazy z klinických studií u pediatrických (19 ze 33 pacientů zařazených do exploračních a pivotních studií) a dospělých pacientů.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s alfa-mannosidózou nebyly patrné žádné farmakokinetické rozdíly související s pohlavím.

Absorpce

Přípravek Lamzede se podává intravenózní infuzí. Po podávání 1 mg/kg velmanázy alfa jednou týdně infuzí byla průměrná maximální koncentrace v plazmě v ustáleném stavu přibližně 8 µg/ml; dosaženo jí bylo 1,8 hodin po zahájení podávání v souladu s průměrnou dobou trvání infuze.

Distribuce

Jak se u proteinu této velikosti očekávalo, distribuční objem v ustáleném stavu byl nízký (0,27 l/kg), což je známkou toho, že distribuce je vázána na plazmu. Clearance velmanázy alfa z plazmy (průměrně 6,7 ml/hod/kg) je konzistentní s rychlým buněčným vychytáváním velmanázy alfa receptory manózy.

Biotransformace

Předpokládá se, že metabolická dráha velmanázy alfa bude podobná jiným přirozeně se vyskytujícím proteinům, jež degradují na malé peptidy a nakonec na aminokyseliny.

Eliminace

Po skončení infuze se koncentrace velmanázy alfa v plazmě snižovala dvoufázově s průměrným terminálním poločasem eliminace přibližně 30 hodin.

Linearita/nelinearita

Velmanáza alfa vykazovala lineární farmakokinetický profil (tedy prvního řádu) a hodnoty C_{max} a AUC se zvyšovaly poměrně ve vztahu k dávce; dávky se pohybovaly v rozmezí od 0,8 do 3,2 mg/kg (což odpovídá 25 a 100 jednotkám/kg).

Zvláštní populace

Velmanáza alfa je protein a předpokládá se, že se metabolickou cestou rozloží na aminokyseliny. Proteiny větší než 50 000 Da, jako je velmanáza alfa, nejsou eliminovány renálně. V důsledku toho se nepředpokládá, že by poruchy funkce jater a ledvin měly na farmakokinetiku velmanázy alfa vliv. Jelikož v Evropě nebyli identifikováni žádní pacienti starší 41 let, neočekává se, že použití přípravku u starších pacientů bude relevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, juvenilní toxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Mannitol
Glycin

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Rekonstituovaný infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření obalu a před použitím přípravku byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření a před použitím jsou odpovědností uživatele a za normálních okolností nemají překročit 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C–8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička (sklo typu I) s bromobutylovou pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje velmanasum alfa 10 mg.

Velikosti balení: 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Lamzede vyžaduje rekonstituci a je určen pouze k intravenózní infuzi.

Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Pokyny k rekonstituci a podání

Přípravek Lamzede má rekonstituovat a podávat zdravotnický pracovník.

Při přípravě je nutno postupovat aseptickou technikou. Filtrační jehly se přitom nesmí používat.

a) Počet injekčních lahviček, jež mají být použity, je třeba vypočítat na základě hmotnosti každého pacienta. Doporučená dávka 1 mg/kg se stanoví pomocí následujícího vzorce:

- $\text{Hmotnost pacienta (kg)} \times \text{dávka (mg/kg)} = \text{dávka pro daného pacienta (v mg)}$
- $\text{Dávka pro daného pacienta (v mg)} \div \text{10 mg/injekční lahvička (obsah jedné injekční lahvičky)} = \text{počet injekčních lahviček, jejichž obsah je třeba rekonstituovat.}$
Pokud vypočtený počet injekčních lahviček představuje desetinné číslo, je třeba toto číslo zaokrouhlit nahoru na nejbližší celé číslo.
- Přibližně 30 minut před rekonstitucí je třeba vyjmout potřebný počet injekčních lahviček z chladničky. Injekční lahvičky mají před rekonstitucí dosáhnout pokojové teploty (mezi 15 °C a 25 °C).

Obsah každé lahvičky se má rekonstituovat pomalým injikváním 5 ml vody pro injekci na vnitřní stranu stěny injekční lahvičky. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 2 mg velmanázy alfa. Podávat se má pouze objem odpovídající výši doporučené dávky.

Příklad:

- $\text{Hmotnost pacienta (44 kg)} \times \text{dávka (1 mg/kg)} = \text{dávka pro daného pacienta (44 mg)}$

- 44 mg děleno 10 mg/injekční lahvičku = 4,4 injekční lahvičky; je tedy třeba rekonstituovat 5 injekčních lahviček.
 - Z celkového rekonstituovaného objemu se má podat pouze 22 ml (což odpovídá 44 mg).
- b) Prášek je třeba v injekční lahvičce rekonstituovat pomalým přidáváním vody pro injekci po kapkách, a to po vnitřní straně injekční lahvičky, nikoli přímo na lyofilizovaný prášek. Prudkému vystříknutí vody pro injekci z injekční stříkačky na prášek je třeba se vyhnout, aby se minimalizovala tvorba pěny. Injekční lahvičky s rekonstituovaným obsahem je třeba nechat stát na stole po dobu 5-10 minut. Pak se má každá injekční lahvička naklonit a po dobu 15-20 sekund opatrně převálovat, aby se proces rozpouštění urychlil. Injekční lahvičky se nesmí převracet, protřepávat ani se s nimi nesmí kroužit.
- c) Po rekonstituci se má okamžitě provést vizuální kontrola roztoku (výskyt částic hmoty, odlišné zbarvení, než je uvedeno). Roztok má být čirý. **Nesmí se použít, pokud jsou v něm patrné neprůhledné částice nebo pokud má jiné zbarvení, než by měl mít.** Vzhledem k charakteru léčivého přípravku je možné, že rekonstituovaný roztok bude za jistých okolností obsahovat proteinové částice ve formě tenkých bílých nitek nebo průsvitných vláken, jež se však během infuze zachytí na in-line filtru (viz bod e).
- d) Rekonstituovaný roztok se má z injekční lahvičky pomalu a opatrně natáhnout, aby se v injekční stříkačce netvořila pěna. Jestliže potřebný objem roztoku překročí kapacitu jedné injekční stříkačky, je třeba připravit patřičný počet injekčních stříkaček předem, aby je bylo možno během infuze rychle vyměnit.
- e) Rekonstituovaný roztok se má podávat pomocí infuzní sady vybavené pumpou a in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,22 µm. Celkový objem infuze vychází z tělesné hmotnosti pacienta a má se podávat v průběhu minimálně 50 minut. U pacientů, jejichž tělesná hmotnost činí méně než 18 kg a jimž je podáváno méně než 9 ml rekonstituovaného roztoku, je třeba rychlost infuze vypočítat tak, aby doba infuze byla ≥ 50 minut. Maximální rychlost infuze je 25 ml/hod (viz bod 4.2). Doba infuze lze stanovit na základě následující tabulky:

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximální rychlost infuze (ml/hod)	Minimální doba infuze (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

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximální rychlost infuze (ml/hod)	Minimální doba infuze (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

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximální rychlost infuze (ml/hod)	Minimální doba infuze (min)
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
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

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximální rychlost infuze (ml/hod)	Minimální doba infuze (min)
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
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

- f) Po vyprázdnění poslední injekční stříkačky je třeba dávkovací injekční stříkačku vyměnit za 20ml injekční stříkačku naplněnou injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Infuzním systémem se pak má podat objem 10 ml roztoku chloridu sodného, aby byla pacientovi v infuzi podána i malá část přípravku Lamzede zbývající v infuzní lince.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. března 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Za účelem získání dlouhodobých údajů o účinnosti a bezpečnosti léčby přípravkem Lamzede a pro charakteristiku celé populace postižené alfa-mannosidózou, včetně variability klinických projevů, progresu a anamnézy vrozené vady, je držitel rozhodnutí o registraci povinen předložit výsledky studie založené na odpovídajícím zdroji dat pocházejících z registru pacientů s alfa-mannosidózou.</p>	<p>Roční zprávy budou předkládány v rámci ročního přehodnocení</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lamzede 10 mg prášek pro infuzní roztok
velmanasum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje velmanasum alfa 10 mg.
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku velmanasum alfa 2 mg (10 mg/5 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Mannitol
Glycin

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
5 injekčních lahviček
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte v chladu.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci má být léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, je třeba rekonstituovaný roztok uchovávat v chladničce po dobu maximálně 24 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lanzede 10 mg prášek pro infuzní roztok
velmanasum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

velmanasum alfa 10 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lamzede 10 mg prášek pro infuzní roztok velmanasum alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lamzede a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lamzede používat
3. Jak se přípravek Lamzede používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lamzede uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lamzede a k čemu se používá

Přípravek Lamzede obsahuje léčivou látku velmanáza alfa, která patří do skupiny léků používaných k takzvané enzymové substituční terapii. Používá se k léčbě pacientů s mírným až středně závažným onemocněním alfa-mannosidózou. Je určena k léčbě jiných než neurologických příznaků onemocnění.

Alfa-mannosidóza je vzácná genetická porucha způsobená nedostatkem enzymu zvaného alfa-mannosidáza, který je nutný pro rozklad určitých složek cukrů (nazývaných „na manózu bohaté oligosacharidy“) v těle. Pokud tento enzym chybí nebo nefunguje správně, uvnitř buněk se tyto složky cukrů hromadí a způsobují známky a příznaky onemocnění alfa-mannosidóza. Typickým projevem této nemoci jsou charakteristické rysy obličeje, mentální opoždění (retardace), potíže s ovládním pohybu, porucha sluchu a řeči, časté infekce, postižení kosterní soustavy, svalová bolest a slabost.

Velmanáza alfa má pacientům s alfa-mannosidózou dodat enzym alfa-mannosidázu, který jim chybí. Tento postup může zmírnit příznaky onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lamzede používat

Nepoužívejte přípravek Lamzede

- jestliže jste alergický(á) na velmanázu alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Lamzede se poraďte se svým lékařem.

Jestliže podstupujete léčbu přípravkem Lamzede, je možné, že během infuze použité pro podání léku (tzv. kapačky) nebo bezprostředně po ní zaznamenáte některý z nežádoucích účinků (viz bod 4). Takové účinky jsou známé jako **reakce spojené s infuzí** a někdy mohou být závažné.

- Reakce spojené s infuzí zahrnují závrať, bolest hlavy, pocit na zvracení, nízký krevní tlak, únavu a horečku. Pokud se u Vás dostaví jakákoli reakce spojená s infuzí, **musíte ihned informovat svého lékaře**.
- Pokud se u Vás dostaví reakce spojená s infuzí, mohou Vám být podány další léky k léčbě této reakce nebo k zabránění výskytu takových reakcí v budoucnosti. Tyto léky mohou zahrnovat léky k léčbě alergií (antihistaminika), léky k léčbě horečky (antipyretika) a léky ke kontrole zánětu (kortikosteroidy).
- Je-li reakce spojená s infuzí závažná, lékař okamžitě infuzi ukončí a zahájí odpovídající léčbu.
- Pokud jsou reakce spojené s infuzí závažné a/nebo pokud tento lék přestal účinkovat, lékař provede vyšetření krve ke zjištění přítomnosti protilátek, které mohou výsledek léčby ovlivnit.
- I když se u Vás dostavila reakce spojená s infuzí, ve většině případů Vám přípravek Lamzede může být dále podáván.

Další léčivé přípravky a přípravek Lamzede

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Lamzede se má používat během těhotenství pouze tehdy, pokud je to z lékařského hlediska nezbytné. Není známo, zda velmanáza alfa přechází do lidského mateřského mléka. Přípravek Lamzede lze používat během kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Lamzede nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Lamzede obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Lamzede používá

Tento přípravek se má používat pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou alfa-mannosidózy nebo dalších podobných onemocnění, a má jej podávat pouze zdravotnický pracovník.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Lamzede je 1 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou týdně.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Lamzede lze podávat dětem a dospívajícím v téže dávce a frekvenci jako dospělým.

Podávání

Přípravek Lamzede se dodává v injekční lahvičce jako prášek pro infuzi, který je třeba před podáním rozpustit ve vodě pro injekci.

Jakmile je lék připraven, bude Vám podáván infuzní pumpou (kapačkou) do žíly po dobu nejméně 50 minut, a to pod dohledem lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků se dostaví během infuze nebo krátce po ní („reakce spojené s infuzí“, viz bod 2, Upozornění a opatření).

V době, kdy budete léčen(a) přípravkem Lamzede, se u Vás mohou vyskytnout některé z následujících nežádoucích účinků léku:

Závažné nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- ztráta vědomí (mdloby, kterým může předcházet pocit závratí, omámenosti nebo zmatenosti)
- akutní nedostatečnost ledvin (problémy s ledvinami, které je možné rozpoznat na základě zadržování tekutin v těle, otoku nohou, kotníků nebo chodidel, ospalosti, dušnosti nebo únavy)
- přecitlivělost a závažná alergická reakce (příznaky zahrnují místní nebo celkové svědění kůže, závrať, problémy s dýcháním, bolest na hrudi, třesavku, horečku, potíže postihující trávicí trakt, jako je pocit na zvracení, zvracení, průjem nebo bolest střev, otok hrdla, obličeje, rtů nebo jazyka)

Pokud se u Vás dostaví jakýkoli nežádoucí účinek podobný výše uvedeným účinkům, ihned informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- průjem
- zvýšení hmotnosti
- horečka/zvýšená tělesná teplota

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- zpomalený srdeční rytmus (bradykardie)
- zmodrání kůže a rtů (cyanóza)
- psychotické chování (duševní onemocnění s halucinacemi, obtíže jasně uvažovat a chápat realitu, úzkost), obtíže při usínání
- stav zmatenosti, mdloby, třes, závrať, bolest hlavy
- bolest střev (břicha), podráždění žaludku způsobené trávicími kyselinami (refluxní gastritida), pocit na zvracení, zvracení
- bolest v místě podání infuze, třesavka, pocit horka, malátnost, vyčerpanost (únava)
- kožní vyrážka (kopřivka), zvýšené pocení (hyperhidróza)
- krvácení z nosu
- bolest kloubu, bolest zad, ztuhlost kloubu, bolest svalů, bolest končetin (ruce, chodidla)
- podráždění oka, otok očního víčka (edém očního víčka), zarudlé oko
- zvýšená chuť k jídlu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lamzede uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C–8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění (rekonstituci) má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, je třeba naředěný roztok uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu maximálně 24 hodin.

Tento přípravek se nesmí použít, pokud naředěný roztok obsahuje **neprůhledné částice nebo má odlišné zbarvení, než má mít.**

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lamzede obsahuje

- Léčivou látkou je velmanáza alfa.
Jedna injekční lahvička obsahuje velmanasum alfa 10 mg.
Po naředění (rekonstituci) obsahuje jeden ml roztoku velmanasum alfa 2 mg (10 mg/5 ml).
- Dalšími složkami jsou: dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, mannitol a glycin.

Jak přípravek Lamzede vypadá a co obsahuje toto balení

Lamzede je bílý až bělavý prášek pro infuzní roztok dodávaný ve skleněné injekční lahvičce.

Jedna krabička obsahuje 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

Výrobce

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.

Přípravek Lamzede vyžaduje rekonstituci a je určen pouze k intravenózní infuzi. Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Pokyny k rekonstituci a podání

Přípravek Lamzede má rekonstituovat a podávat zdravotnický pracovník. Při přípravě je nutno postupovat aseptickou technikou. Filtrační jehly se přitom nesmí používat.

- a) Počet injekčních lahviček, jež mají být použity, je třeba vypočítat na základě hmotnosti každého pacienta. Doporučená dávka 1 mg/kg se stanoví pomocí následujícího vzorce:
- Hmotnost pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = dávka pro daného pacienta (v mg)
 - Dávka pro daného pacienta (v mg) vydělená 10 mg/injekční lahvičku (obsah jedné injekční lahvičky) = počet injekčních lahviček, jejichž obsah je třeba rekonstituovat. Pokud vypočtený počet injekčních lahviček představuje desetinné číslo, je třeba toto číslo zaokrouhlit nahoru na nejbližší celé číslo.
 - Přibližně 30 minut před rekonstitucí je třeba vyjmout potřebný počet injekčních lahviček z chladničky. Injekční lahvičky mají před rekonstitucí dosáhnout pokojové teploty (mezi 15 °C a 25 °C).

Obsah každé lahvičky se má rekonstituovat pomalým injikováním 5 ml vody pro injekci na vnitřní stranu stěny injekční lahvičky. Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 2 mg velmanázy alfa. Podávat se má pouze objem odpovídající výši doporučené dávky.

Příklad:

- Hmotnost pacienta (44 kg) × dávka (1 mg/kg) = dávka pro daného pacienta (44 mg)
 - 44 mg děleno 10 mg/injekční lahvičku = 4,4 injekční lahvičky; je tedy třeba rekonstituovat 5 injekčních lahviček.
 - Z celkového rekonstituovaného objemu se má podat pouze 22 ml (což odpovídá 44 mg).
- b) Prášek je třeba v injekční lahvičce rekonstituovat pomalým přidáváním vody pro injekci po kapkách, a to po vnitřní straně injekční lahvičky, nikoli přímo na lyofilizovaný prášek. Prudkému vystříknutí vody pro injekci z injekční stříkačky na prášek je třeba se vyhnout, aby se minimalizovala tvorba pěny. Injekční lahvičky s rekonstituovaným obsahem je třeba nechat stát na stole po dobu 5-10 minut. Pak se má každá injekční lahvička naklonit a po dobu 15-20 sekund opatrně převalovat, aby se proces rozpouštění urychlil. Injekční lahvičky se nesmí převracet, protřepávat ani se s nimi nesmí kroužit.
- c) Po rekonstituci se má okamžitě provést vizuální kontrola roztoku (výskyt částic hmoty, odlišné zbarvení, než je uvedeno). Roztok má být čirý. **Nesmí se použít, pokud jsou v něm patrné neprůhledné částice nebo pokud má jiné zbarvení, než by měl mít.** Vzhledem k charakteru léčivého přípravku je možné, že rekonstituovaný roztok bude za jistých okolností obsahovat proteinové částice ve formě tenkých bílých nitek nebo průsvitných vláken, jež se však během infuze zachytí na in-line filtru (viz bod e).
- d) Rekonstituovaný roztok se má z injekční lahvičky pomalu a opatrně natáhnout, aby se v injekční stříkačce netvořila pěna. Jestliže potřebný objem roztoku překročí kapacitu jedné injekční stříkačky, je třeba připravit patřičný počet injekčních stříkaček předem, aby je bylo možno během infuze rychle vyměnit.

- e) Rekonstituovaný roztok se má podávat pomocí infuzní sady vybavené pumpou a in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,22 μm .
 Celkový objem infuze vychází z tělesné hmotnosti pacienta a má se podávat v průběhu minimálně 50 minut. U pacientů, jejichž tělesná hmotnost činí méně než 18 kg a jimž je podáváno méně než 9 ml rekonstituovaného roztoku, je třeba rychlost infuze vypočítat tak, aby doba infuze byla ≥ 50 minut. Maximální rychlost infuze je 25 ml/hod. Doba infuze lze stanovit na základě následující tabulky:

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximální rychlost infuze (ml/hod)	Minimální doba infuze (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

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximální rychlost infuze (ml/hod)	Minimální doba infuze (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

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximální rychlost infuze (ml/hod)	Minimální doba infuze (min)
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

Hmotnost pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximální rychlost infuze (ml/hod)	Minimální doba infuze (min)
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

- f) Po vyprázdnění poslední injekční stříkačky je třeba dávkovací injekční stříkačku vyměnit za 20ml injekční stříkačku naplněnou injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Infuzním systémem se pak má podat objem 10 ml roztoku chloridu sodného, aby byla pacientovi v infuzi podána i malá část přípravku Lamzede zbývající v infuzní lince.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.