

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamzedo 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 10 mg velmanaasi alfa*.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa (10 mg/5 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

*Velmanaasi alfa valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkässoluviljelmässä (kiinanhamsterin munasarjasolut, CHO).

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Entsyymikorvaushoitoon lievää tai keskivaikeaa alfa-mannosidoosia sairastavien potilaiden muiden kuin neurologisten ilmentymien hoidossa. Katso kohdat 4.4. ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on toteutettava sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt alfa-mannosidoosia sairastavien potilaiden hoitoon tai lysosomaalisten kertymäsairauksien hoitoon tarkoitettujen muiden entsyymikorvaushoitojen (*enzyme replacement therapies*, ERT) antamiseen. Lamzedo-valmistetta antavan terveydenhuollon ammattilaisen on osattava antaa ERT-hoitoja sekä kiireellistä hoitoa hätätapauksissa.

Annostus

Suosittelun annosprotokolla on 1 mg painokiloa kohti kerran viikossa infuusiona laskimoon säädellyllä nopeudella.

Velmanaasi alfa -hoidon vaikutuksia on arvioitava säännöllisesti ja hoidon lopettamista on harkittava, mikäli selvää hyötyä ei ole havaittavissa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Tietoja ei ole saatavilla, eikä kuvauksia asianmukaisesta käytöstä iäkkäille potilaille ole.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Vain infuusiona laskimoon.

Ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava kirkasta. Sitä ei saa käyttää, jos siinä havaitaan läpinäkymättömiä hiukkasia tai jos liuoksessa on värimuutoksia (ks. kohta 6.6).

Käyttökuntoon saatettu Lamzede-liuos annetaan käyttäen infuusiovälineistöä, joka on varustettu pumpulla ja vain vähän proteiineja sitovalla 0,22 µm:n kiinteällä (in-line) suodattimella. Infuusion kesto lasketaan yksilöllisesti, mutta siten, että suurin sallittu infuusionopeus on 25 ml/tunti. Näin proteiinkuormaa pystytään hallitsemaan. Infuusion keston on oltava vähintään 50 minuuttia. Lääkäri voi harkintansa mukaan määrätä hitaamman infuusionopeuden silloin kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista, esimerkiksi hoidon alussa tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt infuusion liittyviä reaktioita.

Ohjeet infuusionopeuden ja infuusioajan laskemiseen potilaan painon perusteella, ks. taulukko kohdassa 6.6.

Potilasta on tarkkailtava infuusion liittyvien reaktioiden varalta ainakin yhden tunnin ajan infuusion jälkeen potilaan kliinisen tilan ja lääkärin arvion mukaan. Ks. lisäohjeita kohdasta 4.4.

Infuusion antaminen kotona

Lamzede-infuusiota voidaan harkita annettavaksi kotona, jos potilas sietää hoitoa hyvin. Päätös infuusioiden antamisesta kotona voidaan tehdä hoitavan lääkärin suosituksesta, kun hoitava lääkäri on arvioinut potilaan. Jos potilaalle tulee koti-infuusion aikana infuusion liittyviä reaktioita, kuten yliherkkyyssreaktioita tai anafylaktisia reaktioita, hänen on välittömästi **hidastettava infuusionopeutta** tai **lopetettava infuusion antaminen** sen mukaan, miten vakava reaktio on, ja otettava yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen. Kotona annettavien infuusioiden annoksen ja infuusionopeuden tulee olla sama kuin sairaalassa annettujen. Annosta ja infuusionopeutta saa muuttaa vain terveydenhuollon ammattilaisen ja hoitavan lääkärin valvoessa.

Hoitavan lääkärin ja/tai sairaanhoitajan pitää antaa potilaalle ja/tai potilasta kotona hoitavalle henkilölle riittävästi opastusta, ennen kuin infuusioita aletaan antaa kotona.

4.3 Vasta-aiheet

Vakava allerginen reaktio vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleisiä huomioita hoidosta

Koska pääte-elinvaurioiden kertyminen etenee ajan myötä, hoidon avulla on vaikeampaa korjata vaurioita tai osoittaa paranemista. Kuten muutkaan entsyymikorvaushoidoissa käytettävät valmisteet, myöskään velmanaasi alfa ei läpäise veri-aivoestettä. Hoitavan lääkärin pitää ottaa huomioon, että velmanaasi alfa -hoito ei vaikuta irreversiibileihin komplikaatioihin (t.s. luuston epämuodostumat, multipple dysostoosi, neurologiset ilmentymät ja heikentynyt kognitiivinen suorituskyky).

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita on ilmoitettu esiintyneen kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla. Annettaessa velmanaasi alfaa asianmukaisen tukihoidon on oltava helposti saatavilla. Jos vakavia allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita esiintyy, on suositeltavaa lopettaa velmanaasi alfan käyttö heti ja toimia voimassaolevien ensiapuohjeiden mukaisesti.

Infuusioon liittyvä reaktio

Velmanaasi alfan anto voi johtaa infuusioon liittyvään reaktioon, myös anafylaktoidiseen reaktioon (ks. kohta 4.8). Velmanaasi alfan kliinisissä tutkimuksissa havaitut infuusioon liittyneet reaktiot alkoivat tyypillisesti nopeasti, ja ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Infuusioon liittyvien reaktioiden hoidon on syytä perustua kyseisen reaktion vaikeusasteeseen, ja hoitoon kuuluvat seuraavat toimenpiteet: infusio nopeuden hidastaminen, lääkehoito (esimerkiksi antihistamiineilla, antipyreeteillä ja/tai kortikosteroideilla) ja/tai hoidon lopettaminen ja hoidon aloittaminen uudelleen pitempää infuusioaikaa käyttäen. Esihoito antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla saattaa estää reaktioiden uusiutumisen potilailla, joilla oireenmukainen hoito on ollut tarpeen. Kliinisissä tutkimuksissa useimmille potilaille ei annettu rutiinomaisesti esihoitoa ennen velmanaasi alfa -infuusiota.

Jos oireita, kuten esimerkiksi angioedeemaa (kielen tai nielun turpoaminen), ylähengitysteiden ahtaumaa tai hypotensiota ilmenee infusioajan aikana tai heti sen jälkeen, on syytä epäillä anafylaksiaa tai anafylaktoidista reaktiota. Tällaisessa tapauksessa antihistamiini- ja kortikosteroidihoitoa on pidettävä asianmukaisena. Kaikkein vakavimmissa tapauksissa on toimittava voimassaolevien ensiapuohjeiden mukaisesti.

Potilas on pidettävä tarkkailussa infuusioon liittyvien reaktioiden varalta vähintään yhden tunnin ajan infusioajan jälkeen hoitavan lääkärin arvion mukaan.

Immunogeenisuus

Vasta-aineilla voi olla osuutta velmanaasi alfan käytön aikana havaittuihin hoitoon liittyviin reaktioihin. Mahdollisen yhteyden arvioimiseksi on tapauksissa, joissa kehittyi vakavia infuusioon liittyviä reaktioita tai hoito ei vaikuta tai hoidon vaikutus häviää, potilaiden velmanaasi alfa-vasta-aineet tutkittava. Jos potilaan tila huononee ERT-hoidon aikana, on harkittava hoidon lopettamista.

Valmisteen käyttöön liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Eksploratiivisissa ja pivotaalisissa kliinisissä tutkimuksissa 8 potilaalla 33:sta (24 %) kehittyi milloin tahansa hoidon aikana IgG-luokan vasta-aineita velmanaasi alfalle.

Alle 6-vuotiailla pediatriisilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 4 potilaalle 5:stä (80 %) kehittyi IgG-luokan vasta-aineita velmanaasi alfalle. Tässä tutkimuksessa immunogeenisuuden testaukseen käytettiin erilaista ja herkempää menetelmää, minkä vuoksi suuremmalle osalle potilaista kehittyi IgG-luokan vasta-aineita velmanaasi alfalle kuin aiemmissa tutkimuksissa, mutta tiedot eivät olleet vertailukelpoisia.

Vasta-ainetitterien (velmanaasi alfan IgG-vasta-aineen pitoisuus) ja tehon heikentymisen tai anafylaksian tai muiden yliherkkyysreaktioiden esiintymisen välillä ei havaittu selkeää korrelaatiota. Vasta-aineiden muodostumisen ei ole osoitettu vaikuttavan valmisteen kliiniseen tehoon eikä turvallisuuteen.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja velmanaasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Koska velmanaasi alfan käytön tavoite on alfa-mannosidaasin normaalistaminen alfa-mannosidoosia sairastavilla potilailla, Lamzede-valmistetta ei suositella raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa velmanaasi alfalla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö velmanaasi alfa tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Mahdollistarintaruokituksen lapsen nielemän maidon sisältämän velmanaasi alfan imeytymistä pidetään erittäin vähäisenä eikä haitallisia vaikutuksia sen vuoksi ennakoita. Lamzede-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Velmanaasi alfan vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tutkimustietoja. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu näyttöä heikentyneestä hedelmällisyydestä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lamzede-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat painonnousu (15 %), infuusioon liittyvät reaktiot (13 %), ripuli (10 %), päänsärky (7 %), nivelkipu (7 %), ruokahalun lisääntyminen (5 %) ja raajakipu (5 %).

Suurin osa näistä haittavaikutuksista ei ollut vakavia. Infuusioon liittyviä reaktioita olivat yliherkkyys kolmella potilaalla ja anafylaktoidinen reaktio yhdellä potilaalla. Näiden reaktioiden raportoitiin olleen vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Tutkimuksissa havaittiin kaikkiaan neljä vakavaa haittavaikutusta (tajunnanmenetys 1 potilaalla, akuutti munuaisten vajaatoiminta 1 potilaalla, vilunväristykset ja hypertermia 1 potilaalla). Kaikissa tapauksissa potilaat toipuivat ilman jälkiseurauksia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Velmanaasi alfaa kliinisissä tutkimuksissa saaneiden 38 potilaan altistukseen liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa 1. Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmittäin ja suositeltuja termejä käyttäen MedDRA-esiintymistiheysluokituksen mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Esiintymistiheys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Alfa-mannosidoosia sairastavilla, velmanaasi alfa -hoitoa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeisissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Bakteeritaudin kantajuus	Tuntematon
	Endokardiitti	Tuntematon
	Paise	Tuntematon
	Stafylokokki-infektio	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ⁽¹⁾	Yleinen
	Anafylaktoidinen reaktio ⁽¹⁾	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun lisääntyminen	Yleinen
	Ruokahalun väheneminen	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Psykoottinen käytös	Yleinen
	Nukahtamisvaikeudet	Yleinen
	Kiihtymys	Tuntematon
	Tuhriminen	Tuntematon
	Psykoottinen häiriö	Tuntematon
	Hermostuneisuus	Tuntematon
Hermosto	Tajunnanmenetys ⁽²⁾	Yleinen
	Vapina	Yleinen
	Sekavuustila	Yleinen
	Pyörtyminen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Heitehuimaus	Yleinen
	Ataksia	Tuntematon
	Hermoston häiriö	Tuntematon
	Uneliaisuus	Tuntematon
Silmät	Silmäluomien turvotus	Yleinen
	Silmien ärsytys	Yleinen
	Silmien verekkyyys	Yleinen
	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous	Tuntematon
Sydän	Syanoosi ⁽¹⁾	Yleinen
	Bradykardia	Yleinen
	Aorttaläpän toimintahäiriö	Tuntematon
	Sydämentykytys	Tuntematon
	Takykardia	Tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio	Tuntematon
	Verisuonten hauraus	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Yleinen
	Suunielun kipu	Tuntematon
	Nielun turvotus	Tuntematon
	Hengityksen vinkuminen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen
	Oksentelu ⁽¹⁾	Yleinen
	Ylävatsakipu	Yleinen
	Pahoinvointi ⁽¹⁾	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Refluksigastriitti	Yleinen
	Nielemiskipu	Tuntematon

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Iho ja ihonalainen kudos	Nokkosihottuma ⁽¹⁾	Yleinen
	Liikahikoilu ⁽¹⁾	Yleinen
	Angioedeema	Tuntematon
	Punoitus	Tuntematon
	Ihottuma	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen
	Nivelten jäykkyys	Yleinen
	Lihaskipu	Yleinen
	Selkäkipu	Yleinen
	Nivelten turvotus	Tuntematon
	Nivelten kuumotus	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ⁽²⁾	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume ⁽¹⁾	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset ⁽¹⁾	Yleinen
	Katetrikohdan kipu	Yleinen
	Lämmön tunne ⁽¹⁾	Yleinen
	Uupumus	Yleinen
	Huonovointisuus ⁽¹⁾	Yleinen
	Voimattomuus	Tuntematon
Tutkimukset	Painonnousu	Hyvin yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Toimenpiteeseen liittyvä päänsärky	Yleinen
	Infuusioon liittyvä reaktio	Tuntematon

⁽¹⁾ Seuraavan kuvauksen mukaiseen infuusioon liittyvään reaktioon liitetyt suositellut termit

⁽²⁾ Seuraavan kuvauksen mukaiset valikoidut haittavaikutukset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvä reaktio

Infuusioon liittyviä reaktioita (mukaan lukien yliherkkyys, syanoosi, pahoinvointi, oksentelu, kuume, vilunväristykset, lämmön tunne, huonovointisuus, nokkosihottuma, anafylaktoidinen reaktio ja hyperhidroosi) raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa 13 %:lla potilaista (5 potilaalla 38:sta). Kaikki reaktiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja kaksi raportoitiin vakavana haittavaikutuksena (ks. kohta 5.1). Kaikki potilaat, joilla esiintyi infuusioon liittyviä reaktioita, toipuivat niistä.

Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa yhdellä potilaalla esiintyi munuaisten äkillistä vajaatoimintaa, jonka arveltiin mahdollisesti liittyvän tutkimushoitoon. Akuutti munuaisten vajaatoiminta oli vaikeusasteeltaan keskivaikea, ja tutkimushoito keskeytettiin väliaikaisesti sen vuoksi. Potilas toipui täysin 3 kuukauden kuluessa. Samanaikaista pitkäaikaista suuriannoksista ibuprofeenihoitoa todettiin tämän tapahtuman aikana.

Tajunnanmenetytys

Yhdellä potilaalla ilmoitettiin esiintyneen yksi tajunnanmenetystapahtuma kliinisissä tutkimuksissa annetun hoidon aikana. Tapahtuma ilmeni 8 päivän kuluttua viimeisestä infuusiosta ja 14 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen. Syy-yhteyttä tutkimuslääkkeeseen ei voitu poissulkea, vaikka viimeisestä infuusiosta tapahtuman ilmenemiseen kulunut aika oli pitkä. Potilas toipui muutaman sekunnin kuluttua ja toimitettiin sairaalaan, missä hän sai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta infuusiona, ja hänet kotiutettiin 6 tunnin tarkkailun jälkeen.

Potilas jatkoi tutkimukseen osallistumista, eikä hänen annostaan muutettu.

Muita hoitoon liittyviä tajunnanmenetystapahtumia ei ole ilmoitettu kliinisessä eikä kaupallisessa käytössä.

Pediatriset potilaat

Alle 6-vuotiaat lapset

Yhteensä viisi alle 6-vuotiasta alfa-mannosidoosia sairastavaa potilasta sai velmanaasi alfaa kliinisessä tutkimuksessa. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aiemmissa tutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili, ja myös hättätapahtumien yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat samanlaiset.

6–17-vuotiaiden lasten ikäryhmä

Velmanaasi alfan turvallisuusprofiili kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana lapsia ja nuoria, oli samanlainen kuin aikuispotilailla havaittu turvallisuusprofiili. Alfa-mannosidoosia sairastavista ja velmanaasi alfaa saaneista potilaista kaikkiaan 58 % (19 potilasta 33:sta) oli kliinisissä tutkimuksissa 6–17-vuotiaita tutkimuksen alkaessa.

Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättäväikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättäväikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Velmanaasi alfan yliannostuksesta ei ole kokemusta. Velmanaasi alfan suurin annos kliinisissä tutkimuksissa oli kerralla annettu 100 yksikköä/kg (vastaa suunnilleen 3,2 mg:aa/kg). Tämän suuren annoksen infuusion aikana yhdellä potilaalla havaittiin lievää, lyhytkestoista kuumetta (kesto 5 tuntia). Hoitoa tähän ei annettu.

Hättäväikutusten hoito, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit.
ATC-koodi: A16AB15.

Vaikutusmekanismi

Lamzede-valmisteen vaikuttava aine, velmanaasi alfa, on ihmisen luontaisen entsyymin, alfa-mannosidaasin, rekombinantti muoto. Tämän monomeerisen proteiinin aminohappojakso on identtinen ihmisen luontaisen alfa-mannosidaasin kanssa.

Velmanaasi alfa on tarkoitettu täydentämään luonnollista alfa-mannosidaasia tai korvaamaan se. Alfa-mannosidaasi on entsyymi, joka katalysoi risteytettyjen ja kompleksisten, runsaasti mannoosia sisältävien oligosakkaridien sekventiaalista hajoamista lysosomissa, mikä vähentää kertyneiden runsaasti mannoosia sisältävien oligosakkaridien määrää.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaikkiaan 33 eksploratiivisiin ja pivotaalisiin tutkimuksiin rekisteröityä potilasta (20 miespuolista ja 13 naispuolista, joiden ikä vaihteli välillä 6–35 vuotta) altistettiin velmanaasi alfalle viidessä kliinisessä tutkimuksessa. Potilaiden diagnosointiperusteena oli alfa-mannosidaasin aktiivisuus < 10 % veren leukosyyteissä esiintyvistä normaalista aktiivisuudesta. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli kaikkein vakavin nopeasti etenevä fenotyyppi (tilan huononeminen 1 vuoden sisällä ja vaikutus keskushermostoon). Tutkimukseen otettiin näiden kriteerien perusteella potilaita, joilla sairaus oli vaikeusasteeltaan lievä tai keskivaikea. Tutkimusryhmän sisällä sairauden vaikeusaste oli

heterogeeninen siten, että potilaat pystyivät suorittamaan kestävyystestejä, ja sairauden kliiniset ilmentymät ja puhkeamisikä vaihtelivat suuresti.

Hoidon kokonaisvaikutuksia arvioitiin seuraavilla osa-alueilla: farmakodynaamikka (seerumin oligosakkaridien väheneminen), funktionaalinen (kolmen minuutin portaidennousutesti (3MSCT), kuuden minuutin kävelytesti (6MWT) ja nopea vitaalikapasiteetti (FVC) % ennustearvosta) ja elämänlaatu (Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) Disability-indeksi (DI) sekä CHAQ-VAS-kipu (Visual Analogue Scale)).

rhLAMAN-05-tutkimuksessa, joka oli faasin 3 pivotaalinen kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehty monikeskustutkimus, tutkittiin velmanaasi alfan toistuvan annostelun tehoa ja turvallisuutta annoksella 1 mg/kg kerran viikossa infuusiona laskimoon 52 viikon ajan. Tutkimukseen otettiin kaikkiaan 25 potilasta, joista 12 oli pediatria tutkimushenkilöitä (ikä: 6–17 vuotta; keskiarvo: 10,9 vuotta) ja 13 aikuispotilaita (ikä: 18–35 vuotta; keskiarvo: 24,6). Yhtä lukuun ottamatta nämä potilaat eivät olleet aiemmin saaneet velmanaasi alfa -hoitoa. Kaikkiaan 15 potilasta (7 pediatria potilasta ja 8 aikuista) sai vaikuttavaa hoitoa ja 10 potilasta (5 pediatria potilasta ja 5 aikuista) sai lumelääkettä. Tulokset (seerumin oligosakkaridipitoisuudet, 3MSCT, 6MWT ja FVC %) esitetään taulukossa 2. Tutkimuksessa osoitettiin farmakodynaaminen vaikutus, johon sisältyi tilastollisesti merkitsevä seerumin oligosakkaridien vähenemä verrattuna lumelääkkeeseen. Alle 18 vuoden ikäisten potilaiden tulokset osoittivat tilanteen kohentumista. Yli 18 vuoden ikäisten potilaiden tulokset osoittivat tilanteen vakaantumista. Useimpien kliinisten päätapahtumien kohdalla havaittu numeerinen etu lumelääkkeeseen verrattuna (2–8 %) tarkastellun vuoden aikana saattaa viitata velmanaasi alfan kykyyn hidastaa olemassa olevan sairauden etenemistä.

Taulukko 2: Lumelääkekontrolloidusta, kliinisestä rhLAMAN-05-tutkimuksesta saadut tulokset (lähdetiedot: rhLAMAN-05)

Potilaat	Velmanaasi alfa -hoito 12 kuukauden ajan (n = 15)		Hoito lumelääkkeellä 12 kuukauden ajan (n = 10)		Velmanaasi alfa vs. lumelääke
	Lähtötilanne todellinen arvo Keskiarvo (SD)	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta Keskiarvo	Lähtötilanne todellinen arvo Keskiarvo (SD)	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta Keskiarvo	Korjattu keskiero
Seerumin oligosakkaridipitoisuus (µmol/l)					
Kaikki⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95 %:n CI]		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62]
p-arvo					p < 0,001
< 18 vuotta⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 vuotta⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (porrasta/min)					
Kaikki⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95 %:n CI]		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05]
p-arvo					p = 0,406
< 18 vuotta⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥ 18 vuotta⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	
6MWT (metriä)					
Kaikki⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95 %:n CI]		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46]
p-arvo					p = 0,692
< 18 vuotta⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥ 18 vuotta⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	

Potilaat	Velmanaasi alfa -hoito 12 kuukauden ajan (n = 15)		Hoito lumelääkkeellä 12 kuukauden ajan (n = 10)		Velmanaasi alfa vs. lumelääke
	Lähtötilanne todellinen arvo Keskiarvo (SD)	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta Keskiarvo	Lähtötilanne todellinen arvo Keskiarvo (SD)	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta Keskiarvo	Korjattu keskiero
FVC (% ennustearvosta)					
Kaikki⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95 %:n CI]		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60]
p-arvo					P = 0,278
< 18 vuotta⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥ 18 vuotta⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Kaikki: tässä esitetään korjattu keskimuutos ja korjattu keskiero ANCOVA-mallin mukaan arvioituina

⁽²⁾ Iän mukaan: tässä esitetään korjaamaton keskiarvo ja keskihajonta (SD).

Velmanaasi alfan pitkäaikaistehoa ja -turvallisuutta tutkittiin kontrolloimattomassa, avoimessa faasin 3 kliinisessä rhLAMAN-10-tutkimuksessa 33 potilaalla (19 pediatrissa ja 14 aikuispotilasta, jotka olivat hoidon alussa 6–35-vuotiaita), jotka olivat aiemmin osallistuneet velmanaasi alfa -tutkimuksiin. Kaikista velmanaasi alfa -tutkimuksista saadut kumulatiiviset tietokannat yhdistettiin integroiduksi tietokannaksi. Seerumin oligosakkaridipitoisuuksissa, 3MSCT-tuloksissa, keuhkotoiminnassa, seerumin IgG-pitoisuuksissa ja EQ-5D-5L (Euro Quality of Life-5 Dimensions) -tuloksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevää kohenemistä ajan myötä aina viimeiseen havainnointiin asti (taulukko 3). Velmanaasi alfan vaikutukset olivat ilmeisempiä alle 18-vuotiailla potilailla.

Taulukko 3: Kliinisten päätetapahtumien muutos lähtötilanteesta viimeiseen havainnointiin rhLAMAN-10-tutkimuksessa (tietojen lähde: rhLAMAN-10)

Parametri	Potilaat n=33	Lähtötilanne todellinen arvo Keskiarvo (SD)	Viimeinen havainnointi Muutos (%) lähtötilanteesta (SD)	p-arvo [95 %:n CI]
Seerumin oligosakkaridi- pitoisuus (µmol/l)	Kaikki	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (porrasta/min)	Kaikki	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metriä)	Kaikki	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% ennustearvosta)	Kaikki	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Tiedot viittaavat siihen, että velmanaasi alfa -hoidon hyödylliset vaikutukset vähenevät tautitaakan kasvun ja sairautteen liittyvien hengitystieinfektioiden lisääntymisen myötä.

Usealla osa-alueella vasteen saaneiden post hoc -analyysin tulokset tukevat pitemmän velmanaasi alfa -hoidon hyötyä: 87,9 % tutkimushenkilöistä oli saanut vasteen vähintään kahdella osa-alueella viimeisessä havainnoinnissa (taulukko 4).

Taulukko 4: Usealla osa-alueella vasteen saaneiden analyysi: MCID⁽¹⁾-vasteet päätepisteissä eri osa-alueilla (tietojen lähde: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Osa-alue	Kriteeri	Vasteet		
		rhLAMAN-05-tutkimus n=25		rhLAMAN-10 -tutkimus n=33
		Lumelääke 12 kk	Lamzede 12 kk	Lamzede Viimeinen havainnointi
Farmakodynaaminen	Oligosakkaridit	20,0 %	100 %	91,0 %
Farmakodynaamisen osa-alueen vaste	Oligosakkaridit	20,0 %	100 %	91,0 %
Funktionaalinen	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Funktionaalisen osa-alueen vaste	Yhdistetty	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Elämänlaatu	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Elämänlaadun osa-alue	Yhdistetty	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Kokonaisvaste	Kolme osa-aluetta	0	13,3 %	45,5 %
	Kaksi osa-aluetta	30,0 %	73,3 %	42,4 %
	Yksi osa-alue	30,0 %	13,3 %	9,1 %
	Ei osa-alueita	40,0 %	0	3,0 %

⁽¹⁾ MCID: pienin kliinisesti merkittävä ero (minimal clinically important difference)

Pediatriset potilaat

Alle 6-vuotiaat lapset

Kliinisestä rhLAMAN08-tutkimuksesta saatu näyttö tukee velmanaasi alfan käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa.

Yleisesti ottaen velmanaasi alfan käyttöön alle 6-vuotiaiden, alfa-mannosidoosia sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa ei liittynyt turvallisuusongelmia. Neljälle potilaalle 5:stä kehittyi vasta-aineita velmanaasi alfalle tutkimuksen aikana, ja kolmelle potilaalle kehittyi neutralisoivia/inhiboivia vasta-aineita. Kahdelle potilaalle (molemmat velmanaasi alfa -vasta-ainepositiivisia) kehittyi yhteensä 12 infuusioon liittyvää reaktiota, jotka olivat kaikki hoidettavissa, eikä yksikään tapahtumista johtanut tutkimushoidon lopettamiseen. Kaksi infuusioon liittyvää reaktiota luokiteltiin vakaviksi, ja ne korjaantuivat samana päivänä kuin olivat alkaneetkin. Infuusiota edeltävää esilääkitystä käytettiin tarvittaessa vähentämään infuusioiden liittyvien reaktioiden riskejä entisestään. Tehoanalyysi osoitti seerumin oligosakkaridipitoisuuksien pienentyneen ja IgG-tasojen suurentuneen ja viittasi kestävyuden ja kuulon paranemiseen. Turvallisuus-/tehotulokset ja se, ettei vakaassa tilassa tapahtunut velmanaasi alfan kertymistä, vahvistavat annoksen 1 mg/kg sopivan pediatrisille potilaille (alle 6-vuotiaille). Tutkimus viittaa siihen, että varhaisvaiheessa annetusta velmanaasi alfa -hoidosta on hyötyä alle 6-vuotiaille lapsille.

6–17-vuotiaiden lasten ikäryhmä

Pediatrisilla potilailla (19 eksploratiivisiin ja pivotaalisiin tutkimuksiin rekisteröityä potilasta 33:sta) ja aikuispotilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatu näyttö tukee velmanaasi alfan käyttöä 6–17-vuotiaiden ikäryhmässä.

Poikkeuksellisin perustein myönnetty myyntilupa

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessatämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Alfa-mannosidoosia sairastavilla potilailla ei ollut ilmeisiä sukupuolesta riippuvia farmakokineettisiä eroja.

Imeytyminen

Lamzede annetaan infuusiona laskimoon. Vakaassa tilassa infuusion viikoittaisen annon (1 mg velmanaasi alfaa painokiloa kohden) jälkeen huippupitoisuus plasmassa oli noin 8 µg/ml (keskiarvo), ja se saavutettiin 1,8 tunnin kuluttua annon aloittamisesta, vastaten infuusion keston keskiarvoa.

Jakautuminen

Kuten on odotettavaa tämän kokoisen proteiinin kohdalla, vakaan tilan jakautumistilavuus oli pieni (0,27 l/kg), mikä osoittaa jakautumista vain plasmassa. Velmanaasi alfan puhdistuma plasmasta (keskiarvo 6,7 ml/h/kg) on johdonmukainen velmanaasi alfan nopean, mannoosireseptorien kautta tapahtuvan soluunoton kanssa.

Biotransformaatio

Velmanaasi alfan aineenvaihduntareitin ennakoidaan olevan samanlainen kuin muilla luontaisilla proteiineilla, jotka hajoavat pieniksi peptideiksi ja lopulta aminohapoiksi.

Eliminaatio

Infuusion loputtua velmanaasi alfan pitoisuudet plasmassa pienenevät kaksivaiheisella tavalla siten, että terminaalisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo oli noin 30 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Velmanaasi alfa osoitti lineaarista (ts. ensimmäisen asteen) farmakokineettistä profiilia, ja C_{max} ja AUC suurenivatsuhteellisesti annokseen verrattuna annosten ollessa välillä 0,8–3,2 mg/kg (vastaten 100 U/kg).

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Velmanaasi alfa on proteiini, ja sen arvellaan hajoavan aineenvaihdunnassa aminohapoiksi. Proteiinit, jotka ovat suurempia kuin 50 000 Da, kuten esimerkiksi velmanaasi alfa, eivät poistu munuaisten kautta. Tästä johtuen maksan ja munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan velmanaasi alfan farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Koska Euroopassa ei ole tavattu yli 41-vuotiaita potilaita, tarkoituksenmukaista käyttöä iäkkäille potilaille ei oleteta olevan.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilta potilailta saadut farmakokineettiset tiedot vastaavat aikuisilta potilailta saatuja tietoja. Annoksen 1 mg/kg voidaan katsoa olevan asianmukainen myös alle 6 vuoden ikäisille potilaille erityisesti siksi, että velmanaasi alfa ei kerry vakaassa tilassa, sekä turvallisuutta/tehoa koskevien tietojen perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, toksisuutta nuorilla yksilöillä sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Mannitoli (E 421)
Glysiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu infuusioneste, liuos

Valmisteen on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2 - 8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja säilytysaika saa normaalisti olla enintään 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on bromobutylikumitulppa, alumiinitiviste ja polypropeenista valmistettu repäisykorkki.
Kukin injektiopullo sisältää 10 mg velmanaasi alfaa.

Pakkauskoot: 1, 5 tai 10 injektiopulloa/kotelo.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lamzede edellyttää käyttökuntoon saattamista ja se on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon.

Kukin injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen ja antoon

Vain terveydenhuollon ammattilainen saa saattaa Lamzeden käyttökuntoon ja antaa sen potilaalle. Käyttöönvalmistuksen aikana on noudatettava aseptista tekniikkaa. Käyttöönvalmistuksen aikana ei saa käyttää suodatinneuloja.

- a) Käytettävien injektiopullojen lukumäärä lasketaan yksittäisen potilaan painon perusteella. Suositeltu annos, 1 mg/kg, määritetään seuraavan laskukaavan avulla:
- potilaan paino (kg) × annos (mg/kg) = potilasannos (mg:na).
 - potilasannos (mg:na) jaettuna 10 mg:n injektiopullolla (yhden injektiopullon sisältö) = käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen lukumäärä. Jos laskettujen injektiopullojen lukumäärä ei ole tasaluku, se on pyöristettävä seuraavaan kokonaislukuun.
 - Tarvittava määrä injektiopulloja otetaan jääkaapista noin 30 minuuttia ennen käyttökuntoon saattamista. Injektiopullojen on annettava lämmitetty ympäristön lämpötilaan (15 °C–25 °C) ennen käyttökuntoon saattamista.
- Kukin injektiopullo saatetaan käyttökuntoon injektoimalla 5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä hitaasti kunkin injektiopullon seinän sisäpintaan. Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa. Potilaalle saa antaa vain suositeltua annosta vastaavan määrän.
- Esimerkki:
- Potilaan paino (44 kg) × annos (1 mg/kg) = potilasannos (44 mg).
 - 44 mg jaettuna 10 mg:n injektiopullolla = 4,4 injektiopulloa, joten käyttökuntoon on saatettava 5 injektiopulloa.
 - Käyttökuntoon saatetusta kokonaismäärästä annetaan vain 22 ml (vastaa 44 mg:aa).
- b) Kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon injektiopullossa lisäämällä siihen injektioneiteisiin käytettävää vettä tippa kerrallaan hitaasti pullon seinämään, ei suoraan kylmäkuivatun kuiva-aineen päälle. Vaahtoamisen minimoimiseksi on injektioneiteisiin käytettävän veden voimakasta työntämistä ruiskusta kuiva-aineen päälle vältettävä. Käyttökuntoon saatettujen injektiopullojen on annettava odottaa pöydällä noin 5–10 minuuttia. Sen jälkeen jokaista injektiopulloa kallistellaan ja pyöritellään varovaisesti 15–20 sekunnin ajan liukenemisprosessin tehostamiseksi. Injektiopulloa ei saa kääntää ylösalaisin, kieputtaa voimakkaasti eikä ravistaa.
- c) Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on välittömästi tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen on oltava kirkasta, **eikä sitä saa käyttää, jos siinä havaitaan läpinäkymättömiä hiukkasia tai jos liuoksessa on värimuutoksia.** Lääkevalmisteen luonteen vuoksi käyttökuntoon saatetussa liuoksessa voi joskus esiintyä joitakin proteiinipitoisia hiukkasia ohuiden, valkoisten säikeiden tai läpikuultavien kuitujen muodossa; nämä poistuvat liuoksesta in-line-suodattimen avulla infuusion aikana (ks. alakohta e).
- d) Käyttökuntoon saatettu liuos vedetään hitaasti ja varovasti kustakin injektiopullostaan välttäen vaahdon muodostumista ruiskuun. Jos liuoksen tilavuus ylittää ruiskun tilavuuden, on valmistettava tarvittava määrä ruiskuja, jotta ruisku voidaan vaihtaa nopeasti uuteen infuusion aikana.
- e) Käyttövalmiiksi valmistettu liuos annetaan potilaalle käyttäen infuusiovälineistöä, johon kuuluu pumppu ja vain vähän proteiineja sitova 0,22 µm:n kiinteä (in-line) suodatin. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon mukaan ja infuusion antamisen on kestävä vähintään 50 minuuttia. On suositeltavaa käyttää aina samaa laimennosta (2 mg/ml). Potilaille, joiden paino on alle 18 kg ja jotka saavat käyttökuntoon valmistettua liuosta alle 9 ml,

infuusionopeus on laskettava niin, että infuusioaika on ≥ 50 minuuttia. Suurin sallittu infuusionopeus on 25 ml/tunti (ks. kohta 4.2). Infuusioaika voidaan laskea seuraavasta taulukosta:

Potilaan paino (kg)	Annos (ml)	Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h)	Pienin sallittu infuusionopeus (ml/h)
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
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

Potilaan paino (kg)	Annos (ml)	Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h)	Pienin sallittu infuusionopeus (ml/h)
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
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

Potilaan paino (kg)	Annos (ml)	Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h)	Pienin sallittu infuusionaika (min)
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Potilaan paino (kg)	Annos (ml)	Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h)	Pienin sallittu infuusionaika (min)
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- f) Viimeisen ruiskun tyhjennyttyä annosruisku vaihdetaan 20 ml:n ruiskuun, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektioestettä. 10 ml injektioestettä annetaan infusiojärjestelmän kautta, jotta letkuun jäänyt osuus Lamzede-valmistetta saadaan infusoitua potilaaseen.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. maaliskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Lamzeden käyttämistä kotiympäristössä kussakin jäsenvaltiossa on myyntiluvan haltijan sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien käytettävästä viestintävälineestä, jakelumenetelmästä ja muista ohjelman osa-alueista. Myyntiluvan haltijan on varmistettava jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Lamzede on markkinoilla, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, joiden voidaan odottaa määräävän Lamzedeä, saavat seuraavan koulutuspaketin, joka sisältää ”Oppaan terveydenhuollon ammattilaisille, jotka hoitavat alfa-mannosidoosia sairastavia potilaita” (Terveydenhuollon ammattilaisen opas).

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalit:

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaaleihin sisältyvät seuraavat:

- Terveydenhuollon ammattilaisen opas
- Valmisteyhteenvedo

Terveydenhuollon ammattilaisen opas:

Terveydenhuollon ammattilaisen opas sisältää seuraavat keskeiset turvallisuustiedot, joilla pyritään minimoimaan yliherkkyysreaktioiden ja lääkintävirheiden riskiä kotona annettavissa infuusioissa, ja tukee siten Lamzede-hoitoa määrääviä ja/tai antavia terveydenhuollon ammattilaisia Lamzedeä kotona saavien potilaiden hoidossa:

Tietoa LAMZEDE-hoitoa määrääville terveydenhuollon ammattilaisille:

- Tietoa sellaisten lääkintävirheiden riskeistä, jotka voivat liittyä Lamzeden käyttöön kotona.
- Ehdot, joiden on täyttyttävä, ennen kuin infuusioita voidaan antaa kotona.
- Tietoa potilasmateriaaleista, jotka on annettava kaikille Lamzede-hoitoa kotona saaville potilaille.

Tietoa LAMZEDE-hoitoa antaville terveydenhuollon ammattilaisille:

- Tietoa sellaisten lääkintävirheiden riskeistä, jotka voivat liittyä Lamzeden käyttöön kotona, painopiste kotioloissa mahdollisesti tapahtuvien lääkintävirheiden ehkäisemiseen tarvittavissa toimenpiteissä.
- Tietoa yliherkkyysreaktioiden riskistä, mukaan lukien yliherkkyyden oireet ja merkit sekä suositeltavat toimenpiteet oireiden ilmetessä.
- Tietoa Lamzede-infusion valmistelusta ja antamisesta.
- Tietoa potilasmateriaaleista, jotka on annettava kaikille Lamzede-hoitoa kotona saaville potilaille.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä.

Kuvaus	Määräaika
Lamaze-hoidon pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen hankkimiseksi ja koko alfa-mannosidoosipopulaation kuvailemiseksi, mukaan lukien kliinisten ilmenemismuotojen vaihtelu, sairauden eteneminen ja luonnollinen kulku, myyntiluvan haltijan on toimitettava soveltuvasta alfa-mannosidoosia sairastavien potilaiden rekisteristä saatuihin tietoihin perustuvan tutkimuksen tulokset.	Vuosittaiset selvitykset on toimitettava osana vuosittaista uudelleen-arviointia

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamzede 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
velmanaasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 10 mg velmanaasi alfaa.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa (10 mg / 5 ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Mannitoli
Glysiini
Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo
5 injektiopulloa
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä ja kuljeta kylmässä.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen lääke on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käyttövalmiiksi saatettua liuosta pitää säilyttää jääkaapissa korkeintaan 24 tunnin ajan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lamzede 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
velmanaasi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lamzede 10 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten velmanaasi alfa

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lamzede on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lamzedeä
3. Miten Lamzedeä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lamzeden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lamzede on ja mihin sitä käytetään

Lamzede sisältää vaikuttavana aineena velmanaasi alfaa, joka kuuluu entsyymikorvaushoitoihin käytettävien lääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään lievää tai keskivaikeaa alfa-mannosidoosia sairastavien potilaiden hoitoon. Sitä annetaan sairauden muiden kuin neurologisten oireiden hoitoon.

Alfa-mannosidoosi on harvinainen perinnöllinen sairaus, joka johtuu alfa-mannosidaasi-nimisen entsyymin riittämättömyydestä tai puuttumisesta. Tätä entsyymiä tarvitaan elimistössä hajottamaan eräitä sokeriyhdisteitä ("runsaasti mannoosia sisältävä oligosakkaridi" -nimisiä aineita). Kun tämä entsyymi puuttuu tai ei toimi kunnolla, näitä sokeriyhdisteitä kertyy solujen sisään aiheuttaen sairauden löydökset ja oireet. Tämän sairauden tyypillisiä ilmentymiä ovat erikoislaatuiset kasvopiirteet, älyllinen kehitysvammaisuus, liikkeen hallinnan vaikeudet, heikentynyt kuulo ja puhevaikeudet, tiheästi toistuvat infektiot, luuston häiriöt ja lihaskipu ja -heikkous.

Velmanaasi alfa on suunniteltu korvaamaan puuttuva entsyymi (alfa-mannosidaasi) potilailla, jotka sairastavat alfa-mannosidoosia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lamzedeä

Älä käytä Lamzedeä

- jos olet allerginen velmanaasi alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin Lamzedeä käytetään.

Lamzeden antamisen yhteydessä voi esiintyä yliherkkyysoireita. Nämä reaktiot ilmenevät yleensä tiputuksen (infusion) aikana tai pian sen jälkeen, ja niihin voi liittyä useita oireita, kuten paikallisia tai laajemmalle levinneitä ihoreaktioita, maha-suolikanavan oireita tai nielun, kasvojen, huulten tai kielen turvotusta (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Jos yliherkkyysoireita on vaikea,

Lamzeden anto on suositeltavaa lopettaa välittömästi, ja potilaalle on annettava lääketieteellisten nykystandardien mukaista ensiapua. Lievemät yliherkkyysoireet voidaan hoitaa keskeyttämällä infuusio tilapäisesti tai hidastamalla infuusionopeutta. Lääkäri voi harkita myös allergialääkkeiden antamista.

Jos saat Lamzede-hoitoa, sinulla saattaa ilmetä haittavaikutuksia lääkkeen antamiseen käytetyn tiputuksen (infuusion) aikana tai välittömästi sen jälkeen (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Tämä on **infuusioon liittyvä reaktio**, joka voi toisinaan olla vakava.

- Lääkäri voi päättää pitää sinut tarkkailussa infuusioon liittyvien reaktioiden varalta vähintään yhden tunnin ajan infuusion jälkeen.
- Infuusioon liittyviä reaktioita ovat mm. heitehuimaus, päänsärky, pahoinvointi, matala verenpaine, väsymys ja kuume. Jos havaitset infuusioon liittyvän reaktion, **sinun on kerrottava siitä välittömästi lääkärille**.
- Jos sinulla on infuusioon liittyvä reaktio, sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä sen hoitamiseen tai uusien reaktioiden ehkäisemiseen. Näitä lääkkeitä voivat olla mm. allergioiden hoidossa käytettävät lääkkeet (antihistamiinit), kuumelääkkeet (antipyreetit) ja tulehduksen hoidossa käytettävät lääkkeet (kortikosteroidit).
- Jos infuusioon liittyvä reaktio on vakava, lääkäri lopettaa välittömästi infuusion antamisen ja aloittaa asianmukaisen hoidon antamisen.
- Jos infuusioon liittyvät reaktiot ovat vakavia ja/tai tämä lääke ei tehoa, lääkäri määrää sinut verikokeeseen. Tuloksista selviää, onko elimistössäsi vasta-aineita, jotka saattavat vaikuttaa hoidon lopputulokseen.
- Vaikka sinulla olisi infuusioon liittyvä reaktio, useimmiten Lamzeden antamista voidaan kuitenkin jatkaa.

Vasta-aineilla voi olla osuutta Lamzeden käytön yhteydessä todettuihin yliherkkyysoireisiin ja infuusioon liittyviin reaktioihin. Kliinisen kehitysohjelman aikana 24 %:lle potilaista kehittyi vasta-aineita Lamzedelle, mutta selkeää yhteyttä vasta-ainepitoisuuksien ja tehon heikkenemisen tai yliherkkyysoireiden ilmenemisen välillä ei todettu.

Muut lääkevalmisteet ja Lamzede

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota tätä lääkettä raskauden aikana, **ellei** se ole lääkärin mukaan selvästi välttämätöntä. Lääkäri keskustelee asiasta kanssasi.

Ei tiedetä, kulkeutuuko velmanaasi alfa rintamaitoon. Lamzedeä voidaan käyttää imetyksen aikana, koska velmanaasi alfa ei imeydy imettävään lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lamzedella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Lamzede sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Lamzedeä käytetään

Tätä lääkettä saa käyttää ainoastaan alfa-mannosidoosin tai muiden samankaltaisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Tämän lääkkeen antajan on oltava terveydenhuollon ammattilainen.

Lamzedea saa käyttää vain sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on riittävästi tietoa alfa-mannosidoosin hoitamisesta. Lääkäri voi ehdottaa sinulle kotihoitoa, jos täytät sen ehdot. Jos haluat saada hoidon ennemmin kotona, kysy siitä lääkäriltä.

Annos

Lamzedeen suositeltu annos on 1 mg/painokilo annettuna kerran viikossa.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lamzedea voidaan antaa lapsille ja nuorille samoina annoksina ja samalla antotiheydellä kuin aikuisille.

Anto

Lamzedea toimitetaan injektio-pullossa infuusiokuiva-aineena, joka on ennen antamista sekoitettava valmiiksi injektioneesteisiin käytettävän veden kanssa.

Kun lääke on sekoitettu valmiiksi, sitä annetaan sinulle vähintään 50 minuuttia kestävässä infuusiona (tippana) pumpun avulla laskimoon. Anto tapahtuu lääkärin valvonnassa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ilmenevät infuusion aikana tai pian sen jälkeen ("infuusion liittyvä reaktio", ks. kohta 2 "Varoitukset ja varotoimet").

Lamzedea-hoidon aikana sinulla voi ilmentyä joitakin seuraavista reaktioista:

Vakavat haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- tajunnanmenetykset (pyörtymiset, jota saattaa edeltää pyörrytyksen, huimauksen tai sekavuuden tunne)
- munuaisten äkillinen vajaatoiminta (munuaisvaiva, jolle on tyypillistä nesteen kertyminen elimistöön; jalkojen, nilkkojen tai jalkaterien turvotus; uneliaisuus; hengenhaardistus tai uupumus)
- yliherkkyys ja vakava allerginen reaktio (oireita ovat mm. ihon paikallinen tai levinnyt kutina, huimaus, hengitysvaikeudet, rintakipu, vilunväristykset, kuume, maha-suolikanavan oireet kuten esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, ripuli tai suolistokipu sekä kurkun, kasvojen, huulten tai kielen turvotus).

Jos sinulle ilmaantuu jokin yllä esitetystä reaktioista, ilmoita siitä heti lääkärille.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- painonnousu
- kuume/kehon lämpötilan nousu

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- sydämen harvalyöntisyys (bradykardia)
- ihon ja huulten sinerrys (sianoosi)
- psykoottinen käytös (psykkinen sairaus, johon liittyy aistiharhoja, vaikeus ajatella selkeästi, todellisuudentajun häiriintyminen ja ahdistuneisuus), nukahtamisvaikeudet
- sekava tila, pyörtymiset, vapina, heitehuimaus, päänsärky

- kipu suolistossa (vatsassa), ruoansulatuksen hapoista johtuva vatsan ärsytys (refluksigastritti), pahoinvointi, oksentelu
- kipu infuusion antopaikassa, vilunväristykset, lämmön tunne, huonovointisuus, väsymys (uupumus)
- ihottuma (nokkosihottuma), liukahikoilu (hyperhidroosi)
- nenäverenvuoto
- nivelkipu, selkäkipu, nivelten jäykkyys, lihaskipu, raajakipu (kädet, jalkaterät)
- silmien ärsytys, silmäluomien turvotus, silmien punoitus
- ruokahalun lisääntyminen

Haittavaikutukset, joiden **esiintyvyys on tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- sydämen sisäkalvon tulehdus (endokardiitti)
- paise
- stafylokokkibakteerin aiheuttama infektio
- ruokahalun heikentyminen
- kiihtymys, tuhriminen, hermostuneisuus
- lihasten liikkeiden koordinoitavuus
- uneliaisuus
- lisääntynyt kyynelnesteen erityminen
- kuurous
- aorttaläpän toimintahäiriö (tila, jossa aorttaläppä ei sulkeudu tiiviisti)
- nopea ja/tai kiihtynyt sydämen syke
- matala verenpaine
- verisuonten hauraus
- suunielun kipu
- hengityksen vinkuminen
- nielemiskipu
- ihon punoitus
- nivelten turvotus, nivelten kuumotus
- heikkous.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lamzeden säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä ja kuljeta kylmässä (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen lääke on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käyttökuntoon saatettua liuosta saa säilyttää enintään 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa.

Tätä lääkettä ei saa käyttää, jos käyttökuntoon saatetussa liuoksessa havaitaan **läpinäkymättömiä hiukkasia tai värimuutoksia**.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lamzede sisältää

- Vaikuttava aine on velmanaasi alfa.
Yksi injektiopullo sisältää 10 mg velmanaasi alfaa.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa (10 mg / 5 ml).
- Muut aineet ovat: dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti (ks. kohta 2 ”Lamzede sisältää natriumia”), mannitoli (E 421) ja glysiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lamzede on valkoinen tai luonnonvalkoinen infuusiokuiva-aine, liuosta varten. Se toimitetaan lasisessa injektiopullossa.

Kukin kotelo sisältää 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille.

Lamzede edellyttää käyttökuntoon saattamista ja se on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon.

Kukin injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen ja antoon

Vain terveydenhuollon ammattilainen saa saattaa Lamzeden käyttökuntoon ja antaa sen potilaalle. Käyttöönvalmistuksen aikana on noudatettava aseptista tekniikkaa. Käyttöönvalmistuksen aikana ei saa käyttää suodatinneuloja.

- a) Käytettävien injektiopullojen lukumäärä lasketaan yksittäisen potilaan painon perusteella. Suositeltu annos, 1 mg/kg, määritetään seuraavan laskukaavan avulla:
- potilaan paino (kg) × annos (mg/kg) = potilasannos (mg:na).
 - potilasannos (mg:na) jaettuna 10 mg:n injektiopullolla (yhden injektiopullon sisältö) = käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen lukumäärä. Jos laskettujen injektiopullojen lukumäärä ei ole tasaluku, se on pyöristettävä seuraavaan kokonaislukuun.
 - Tarvittava määrä injektiopulloja otetaan jääkaapista noin 30 minuuttia ennen käyttökuntoon saattamista. Injektiopullojen on annettava lämmitetty ympäristön lämpötilaan (15 °C–25 °C) ennen käyttökuntoon saattamista.
- Kukin injektiopullo saatetaan käyttökuntoon injektioimalla 5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä hitaasti kunkin injektiopullon seinän sisäpintaan. Yksi millilitra käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 2 mg velmanaasi alfaa. Potilaalle saa antaa vain suositeltua annosta vastaavan määrän.
- Esimerkki:
- Potilaan paino (44 kg) × annos (1 mg/kg) = potilasannos (44 mg).
 - 44 mg jaettuna 10 mg:n injektiopullolla = 4,4 injektiopulloa, joten käyttökuntoon on saatettava 5 injektiopulloa.
 - Käyttökuntoon saatetusta kokonaismäärästä annetaan vain 22 ml (vastaa 44 mg:aa).
- b) Kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon injektiopullossa lisäämällä siihen injektioneiteisiin käytettävää vettä tippa kerrallaan hitaasti pullon seinämään, ei suoraan kylmäkuivatun kuiva-aineen päälle. Vaahtoamisen minimoimiseksi on injektioneiteisiin käytettävän veden voimakasta työntämistä ruiskusta kuiva-aineen päälle vältettävä. Käyttökuntoon saatettujen injektiopullojen on annettava odottaa pöydällä noin 5–10 minuuttia. Sen jälkeen jokaista injektiopulloa kallistellaan ja pyöritellään varovaisesti 15–20 sekunnin ajan liukenemisprosessin tehostamiseksi. Injektiopulloa ei saa kääntää ylösalaisin, kieputtaa voimakkaasti eikä ravistaa.
- c) Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on välittömästi tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen on oltava kirkasta, **eikä sitä saa käyttää, jos siinä havaitaan läpinäkymättömiä hiukkasia tai jos liuoksessa on värimuutoksia.** Lääkevalmisteen luonteen vuoksi käyttökuntoon saatetussa liuoksessa voi joskus esiintyä joitakin proteiinipitoisia hiukkasia ohuiden, valkoisten säikeiden tai läpikuultavien kuitujen muodossa; nämä poistuvat liuoksesta in-line-suodattimen avulla infuusion aikana (ks. alakohta e).
- d) Käyttökuntoon saatettu liuos vedetään hitaasti ja varovasti kustakin injektiopullosta välttämällä vaahdon muodostumista ruiskuun. Jos liuoksen tilavuus ylittää ruiskun tilavuuden, on valmistettava tarvittava määrä ruiskuja, jotta ruisku voidaan vaihtaa nopeasti uuteen infuusion aikana.
- e) Käyttövalmiiksi valmistettu liuos annetaan potilaalle käyttäen infuusiovälineistöä, johon kuuluu pumppu ja vain vähän proteiineja sitova 0,22 µm:n kiinteä (in-line) suodatin. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon mukaan ja infuusion antamisen on kestettävä vähintään 50 minuuttia. On suositeltavaa käyttää aina samaa laimennosta (2 mg/ml).

Potilaille, joiden paino on alle 18 kg ja jotka saavat käyttökuuntoon valmistettua liuosta alle 9 ml, infuusionopeus on laskettava niin, että infuusioaika on ≥ 50 minuuttia. Suurin sallittu infuusionopeus on 25 ml/tunti. Infuusioaika voidaan laskea seuraavasta taulukosta:

Potilaan paino (kg)	Annos (ml)	Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h)	Pienin sallittu infuusioaika (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
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

Potilaan paino (kg)	Annos (ml)	Suurin sallittu infuusionopeus (ml/h)	Pienin sallittu infuusioaika (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
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

Potilaan paino (kg)	Annos (ml)	Suurin sallittu infuusi nopeus (ml/h)	Pienin sallittu infuusi-aika (min)
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Potilaan paino (kg)	Annos (ml)	Suurin sallittu infuusi nopeus (ml/h)	Pienin sallittu infuusi-aika (min)
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- f) Viimeisen ruiskun tyhjennyttyä annosruisku vaihdetaan 20 ml:n ruiskuun, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektioestettä. 10 ml injektioestettä annetaan infusiojärjestelmän kautta, jotta letkuun jäänyt osuus Lamzede-valmistetta saadaan infusoitua potilaaseen.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.