

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamzedo 10 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 10 mg alfavelmanaasi*.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 2 mg alfavelmanaasi (10 mg/5 ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

* Alfavelmanaasi toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudest.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber

Valge kuni valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ensüümasendusravi kerge kuni mõõduka alfaamannosidoosiga patsientidele haiguse mitteneuroloogiliste nähtude ravimisel. Vt lõigud 4.4 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi kulgu peab jälgima alfaamannosidoosiga patsientide ravikogemusega või lüsosomaalse ladestushaiguse korral kasutatava mõne muu ensüümasendusravi manustamise kogemusega arst. Lamzedo't peab manustama ensüümasendusravi ja erakorralise meditsiiniabi osutamise kogemusega tervishoiutöötaja.

Annustamine

Soovitav annustamisskeem on 1 mg kehakaalu kg kohta üks kord nädalas kontrollitud kiirusega intravenoosse infusiooni teel.

Alfavelmanaasiga ravi toimet tuleb perioodiliselt hinnata ja juhtudel, kus selget kasu ei täheldata, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel kasutamise kohta andmed puuduvad ja asjakohast kasutust ei ole kirjeldatud.

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustus

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Lastel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Ainult intravenoosseks infusiooniks.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge. Seda ei tohi kasutada, kui täheldatakse läbipaistmatuid osakesi või kui lahus on värvust muutnud (vt lõik 6.6).

Lamzede manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb manustada pumba ja voolikusisese, madala valgusiduvusega, 0,22 µm avadega filtriga varustatud infusioonikomplekti abil. Valgukoormuse kontrolli all hoidmiseks tuleb infusiooni kestus välja arvutada individuaalselt, võttes arvesse maksimaalset infusioonikiirust 25 ml/h. Infusioon peab kestma vähemalt 50 minutit. Väiksema infusioonikiiruse võib määrata juhul, kui see on arsti hinnangul kliiniliselt vajalik, nt ravi alguses või varasemate infusiooniga seotud reaktsioonide korral.

Infusioonikiiruse ja -aja arvutamine kehakaalu järgi vt tabel lõigus 6.6.

Patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes vähemalt 1 tunni jooksul pärast infusiooni kliinilise seisundi ja arsti hinnangu kohaselt. Täpsed juhised vt lõik 4.4.

Infundeerimine kodus

Lamzede infundeerimist kodustes tingimustes võib kaaluda patsientidel, kes taluvad infusioone hästi. Otsus jätkata infusioonidega patsiendi kodus tuleb langetada pärast raviarsti hindamist ja soovitusi. Patsiendid, kellel tekivad kodustes tingimustes infundeerimise ajal infusiooniga seotud reaktsioonid, sealhulgas ülitundlikkusreaktsioonid või anafülaktilised reaktsioonid, peavad reaktsiooni raskusest lähtuvalt viivitamatult **infusioonikiirust vähendama** või **infundeerimise peatama** ja arsti poole pöörduma. Kodustes tingimustes infundeerimisel peavad annus ja infusioonikiirus olema samad nagu haiglas; neid võib muuta ainult raviarsti järelevalve all.

Enne kodustes tingimustes infundeerimise alustamist peavad raviarst ja/või meditsiiniõde tegema patsiendile ja/või hooldajale asjakohase koolituse.

4.3 Vastunäidustused

Tõsine allergiline reaktsioon toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised märkused ravi kohta

Kuna sihtorgani kahjustused aja jooksul süvenevad, on keerulisem ravi abil kahjustust taanduma panna või leevendada. Nagu muude ensüümasendusravide korral, ei läbi alfavelmanaas vere-aju barjääri. Raviarst peab arvestama, et alfavelmanaas ei avalda toimet pöördumatutele komplikatsioonidele (st skeleti deformatsioonid, *dysostosis multiplex*, neuroloogilised nähud ja kognitiivse funktsiooni häire).

Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes on patsientidel teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Alfavelmanaasi manustamisel peab asjakohane meditsiiniline abi olema koheselt kättesaadav. Tõsise allergilist või anafülaktilist tüüpi reaktsiooni ilmnemisel tuleb alfavelmanaasi manustamine kohe lõpetada ja järgida tuleb kehtivaid erakorralise meditsiiniabi juhendeid.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Alfavelmanaasi manustamise tagajärjel võib tekkida infusiooniga seotud reaktsioon, sh anafülaktoidne reaktsioon (vt lõik 4.8). Alfavelmanaasi kliinilistes uuringutes täheldatud infusiooniga seotud reaktsioone iseloomustas sümptomite kiire ilmnemine ja nende raskusaste oli kerge või mõõdukas.

Infusiooniga seotud reaktsioonide ravi peab põhinema reaktsiooni raskusastmel ja hõlmab järgmist: infusioonikiiruse vähendamine, ravi selliste ravimitega nagu antihistamiinid, antipüreetikumid ja/või kortikosteroidid ja/või ravi peatamine ning jätkamine pikendatud infusioonijaga. Eelravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega võib vältida järgnevaid reaktsioone juhtudel, kui vajati sümptomaatilist ravi. Kliiniliste uuringute käigus ei antud enamikule patsientidele rutiinselt eelravimit enne alfavelmanaasi infusiooni.

Selliste sümptomite nagu angioödeemi (keele- või kõriturse), ülemiste hingamisteede obstruktsiooni või hüpotensiooni ilmnemisel infusiooni ajal või kohe pärast seda tuleb kahtlustada anafülaksiat või anafülaktoidset reaktsiooni. Sellisel juhul tuleb pidada vajalikuks ravi antihistamiini ja kortikosteroididega. Kõige raskematel juhtudel tuleb järgida kehtivaid erakorralise meditsiiniabi juhendeid.

Patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes üks tund või kauem pärast infusiooni, vastavalt raviarsti hinnangule.

Immunogeensus

Alfavelmanaasi kasutamisel täheldatud raviga seotud reaktsioonide puhul võivad oma osa mängida antikehad. Selle seose edasiseks hindamiseks raskete infusiooniga seotud reaktsioonide tekkejuhtude või ravitoime puudumise või kadumise korral tuleb patsiente analüüsida alfavelmanaasi vastaste antikehade suhtes. Juhul kui patsiendi seisund ensüümasendusravi ajal halveneb, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Võib tekkida immunogeensus.

Uurimuslikes ja kesketes kliinilistes uuringutes tekkisid IgG-klassi antikehad alfavelmanaasile 8 patsiendil 33-st (24%) mis tahes ajal ravi jooksul.

Alla 6 aasta vanuste lastega tehtud kliinilises uuringus tekkisid IgG-klassi antikehad alfavelmanaasile 4 patsiendil 5-st (80%). Selles uuringus kasutati immunogeensususe analüüsimisel erinevat ja tundlikumat meetodit ning seetõttu oli alfavelmanaasi vastaste IgG-klassi antikehadega patsiente rohkem, kuid ei ole võrreldav varasemate uuringute andmetega.

Ei leitud otsest korrelatsiooni antikehade tiitrite (alfavelmanaasi IgG-antikeha sisaldus) ja efektiivsuse vähenemise või anafülaksia või muude ülitundlikkusreaktsioonide esinemissageduse vahel.

Antikehade tekkimine ei ole näidanud negatiivset toimet kliinilisele efektiivsusele ega ohutusele.

Naatriumisisaldus

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfavelmanaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüonaalsele/ loote arengule, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3). Alfavelmanaasi eesmärk on normaliseerida organismi alfamannosidaasisaldust alfamannosidoosiga patsientidel. Lamzede't ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi alfavelmanaasiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfavelmanaas või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Siiski peetakse piimas sisalduva allaneelatud alfavelmanaasi imendumist rinnaga toidetava lapse organismi minimaalseks ja seetõttu ühtegi mittesoovitavat toimet ei eeldata. Lamzede't võib kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Alfavelmanaasi toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Loomkatsetes ei ole ilmnenud tõendeid fertiilsuse kahjustumise kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lamzede ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad täheldatud kõrvaltoimed olid kehakaalu tõus (15%), infusiooniga seotud reaktsioonid (13%), kõhulahtisus (10%), peavalu (7%), artralgia (7%), söögiisu suurenemine (5%) ja valu jäsemetes (5%).

Enamik kõrvaltoimed olid mittetõsised. Infusiooniga seotud reaktsioonid on muu hulgas ülitundlikkus 3 patsiendil ja anafülaktoidne reaktsioon 1 patsiendil. Need reaktsioonid olid kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Kokku täheldati 4 tõsist kõrvaltoimet (teadvusekaotus 1 patsiendil, äge neerupuudulikkus 1 patsiendil ning külmavärinad ja hüpertermia 1 patsiendil). Kõigil juhtudel tervenesis patsient ilma tüsistusteta.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kliinilistes uuringutes alfavelmanaasiga ravitud 38 patsiendil ilmnenud kõrvaltoimed on loetletud allolevas tabelis 1. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klassi ja eelistermini alusel MedDRA-esinemissageduse konventsiooni kohaselt. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes, müügiloo väljastamise järgsetes ohutusuuringutes ja spontaansetes teadetes teatatud kõrvaltoimed alfavelmanaasiga ravitud alfaamannosidoosiga patsientidel

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bakteriaalse haiguse kandja	Teadmata
	Endokardiit	Teadmata
	Furunkul	Teadmata
	Stafülokokki infektsioon	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ⁽¹⁾	Sage
	Anafülaktoidne reaktsioon ⁽¹⁾	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu suurenemine	Sage
	Söögiisu vähenemine	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Psühhootiline käitumine	Sage
	Uinumisraskused	Sage
	Agitatsioon	Teadmata
	Enkoprees	Teadmata
	Psühhootiline häire	Teadmata
	Närvilisus	Teadmata
	Apaatia ⁽¹⁾	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Teadvusekaotus ⁽²⁾	Sage
	Treemor	Sage
	Segasusseisund	Sage
	Minestus	Sage
	Peavalu	Sage
	Pearinglus	Sage
	Ataksia	Teadmata
	Närvisüsteemi häired	Teadmata
	Somnolentsus	Teadmata
	Hüpotoonia ⁽¹⁾	Teadmata
Silma kahjustused	Silmalau ödeem	Sage
	Silmaärritus	Sage
	Okulaarne hüperemia	Sage
	Suurenenud pisaravool	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kurtus	Teadmata
Südame häired	Tsüanoos ⁽¹⁾	Sage
	Bradükardia	Sage
	Aordiklapi puudulikkus	Teadmata
	Palpitatsioonid	Teadmata
	Tahhükardia	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Teadmata
	Veresoonte haprus	Teadmata
	Kahvatus ⁽¹⁾	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks	Sage
	Orofarüngeaalne valu	Teadmata
	Farüngeaalne ödeem	Teadmata
	Vilistav hingamine	Teadmata
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine ⁽¹⁾	Sage
	Valu ülakõhus	Sage
	Iiveldus ⁽¹⁾	Sage
	Kõhuvalu	Sage
	Refluksgastriit	Sage
	Valulik neelamine	Teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria ⁽¹⁾	Sage
	Hüperhidroos ⁽¹⁾	Sage
	Angioödeem	Teadmata
	Erüteem	Teadmata
	Lööve	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Sage
	Valu jäsemetes	Sage
	Liigesejäikus	Sage
	Müalgia	Sage
	Seljavalu	Sage
	Liigete turse	Teadmata
	Kuumatunne liigestes	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerupuudulikkus ⁽²⁾	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreksia ⁽¹⁾	Väga sage
	Külmavärinad ⁽¹⁾	Sage
	Valu kateetri paigalduskohas	Sage
	Kuumatunne ⁽¹⁾	Sage
	Väsimus	Sage
	Halb enesetunne ⁽¹⁾	Sage
	Asteenial	Teadmata
Uuringud	Kehakaalu tõus	Väga sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduuriga seotud peavalu	Sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Teadmata

⁽¹⁾ Eelisterminid juhtudel, mida peetakse infusiooniga seotud reaktsioonideks, nagu on kirjeldatud allolevas lõigus.

⁽²⁾ Valitud kõrvaltoimed, nagu on kirjeldatud allolevas lõigus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest (sh ülitundlikkus, tsüanoos, iiveldus, oksendamine, püreksia, külmavärinad, kuumatunne, halb enesetunne, urtikaaria, anafülaktoide reaktsioon ja hüperhidroos) 13%-l patsientidest (5 patsiendil 38-st). Kõigi raskusaste oli kerge või mõõdukas ja kahest kõrvaltoimest teatati kui tõsisest (vt lõik 5.1). Kõik infusiooniga seotud kõrvaltoimetega patsiendid paranesid. Alfamannosidoosiga patsientide registri andmetel esinesid ühel patsiendil apaatia, kahvatuse ja hüpotoonia sümptomid.

Äge neerupuudulikkus

Kliinilistes uuringutes esines ühel patsiendil äge neerupuudulikkus, mis võis olla seotud uuringuraviga. Äge neerupuudulikkus oli mõõduka raskusega, mille tagajärjel uuringuravimi manustamine ajutiselt katkestati, ja see taandus täielikult 3 kuu jooksul. Kõrvaltoime tekkimise ajal täheldati samaaegset pikaajalist ravi suurtes annustes ibuprofeeniga.

Teadvusekaotus

Kliinilistes uuringutes teatati ravi ajal toimunud teadvusekaotusest ühel patsiendil. Kõrvaltoime tekkis 8 päeva pärast viimast infusiooni ja pärast 14 kuud kestnud ravi. Seost uuringuravimiga ei saanud välistada hoolimata pikast perioodist viimase infusiooni ja kõrvaltoime tekkimise vahel. Patsient taastus mõne sekundi jooksul ja toimetati haiglasse, kus talle manustati naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust ja ta lasti seejärel pärast 6-tunnist jälgimist koju. Patsient jätkas uuringus osalemist ja ta annuse suurust ei muudetud.

Kliinilistes tingimustes ja ka turuletulekujärgselt ei ole teatatud muudest raviga seotud teadvusekaotuse juhtudest.

Lapsed

Alla 6 aasta vanused lapsed

Kliinilises uuringus said alfavelmanaasi kokku 5 alla 6-aastast alfamannosidoosiga patsienti. Ohutusprofiil sarnanes kõrvaltoimete esinemissageduse, tüübi ja raskuse osas eelmistes uuringutes täheldatuga.

6...17 aastat vanused lapsed

Alfavelmanaasi ohutusprofiil lapsi ja noorukeid hõlmanud kliinilistes uuringutes sarnanes täiskasvanud patsientide puhul täheldatule. Kliiniliste uuringute alguses oli 58% alfavelmanaasi saanud alfamannosidoosiga patsientidest (19 patsienti 33-st) vanusevahemikus 6...17 aastat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfavelmanaasiga üleannustamise kohta kogemused puuduvad. Kliinilistes uuringutes oli alfavelmanaasi maksimaalseks ühekordselt manustatud annuseks 100 ühikut/kg (vastab ligikaudu 3,2 mg/kg). Suurema annusega infusiooni ajal täheldati ühel patsiendil väikese intensiivsuse ja lühikese kestusega (5 tundi) palavikku. Mingeid ravimeid ei manustatud.

Kõrvaltoimete ravi vt lõigud 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid.
ATC-kood: A16AB15.

Toimemehhanism

Lamzede toimeaine alfavelmanaas on inimese alfamannosidaasi rekombinantne vorm. Monomeerse valgu aminohapete järjestus on identne looduslikult esineva inimese ensüümi alfamannosidaasiga. Alfavelmanaas on mõeldud täiendada või asendada looduslikku ensüümi alfamannosidaasi, mis katalüüsib hübriidsete ja komplekssete, kõrge mannoosisisaldusega oligosahhariidide järjestikust degradatsiooni lüsoosomis, vähendades akumuleerunud, kõrge mannoosisisaldusega oligosahhariidide hulka.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viie kliinilise uuringu raames registreeriti uurimuslikesse ja kesksetesse uuringutesse 33 patsienti (20 meessoost ja 13 naissoost patsienti vanusevahemikus 6...35 aastat), kellele manustati alfavelmanaasi. Patsientide diagnoosimisel lähtuti sellest, kas alfamannosidaasi aktiivsus vere leukotsüütides oli < 10% normaalsest aktiivsusest. Uuringust jäeti välja kõige raskema, kiiresti progresseeruva fenotüübiga patsiendid (haiguse süvenemine ühe aasta jooksul ja kesknärvisüsteemi haaratus). Selle kriteeriumi alusel kaasati uuringusse patsiendid, kelle haigus oli kerge kuni mõõdukas, heterogeense raskusastmega, kes olid võimelised tegema koormustesti, kellel avaldus haigus kliiniliselt väga erinevalt ja kes olid haigestunud väga erinevas vanuses.

Ravi üldtoimet hinnati järgmistes valdkondades: farmakodünaamika (oligosahhariidide sisalduse vähenemine seerumis), funktsionaalsed võimed (kolmeminutiline trepist ülesmineku test (*three-minute stair climbing test*, 3MSCT), kuueminutiline käimistest (*six-minute walking test*, 6MWT) ning forsseeritud vitaalkapatsiteedi (*forced vital capacity*, FVC) % eeldatavast) ja elukvaliteet (lapseea tervise hindamise küsimustik (*childhood health assessment questionnaire*, CHAQ), invaliidsusindeks (*disability index*, DI) ja CHAQ-VAS valu visuaalne analoogskaala (*CHAQVAS pain, visual analogue scale*)).

III faasi keskses mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus rhLAMAN-05 uuriti 52 nädala jooksul korduvalt annuses 1 mg/kg üks kord nädalas manustatud alfavelmanaasi ohutust ja efektiivsust. Uuringusse kaasati kokku 25 patsienti, sh 12 last (vanusevahemik 6...17 aastat, keskmine vanus 10,9 aastat) ja 13 täiskasvanut patsienti (vanusevahemik 18...35 aastat, keskmine vanus 24,6 aastat). Ükski patsient peale ühe ei olnud varem alfavelmanaasravi saanud. Kokku 15 patsienti (7 last ja 8 täiskasvanut) said ravi aktiivse toimeainega ja 10 patsienti said platseebot (5 last ja 5 täiskasvanut). Tulemused (oligosahhariidide kontsentratsioon seerumis, 3MSCT, 6MWT ja FVC%) on esitatud tabelis 2. Ilmnes farmakodünaamiline toime oligosahhariidide seerumikontsentratsiooni statistiliselt olulise vähenemisega võrreldes platseeboga. Alla 18 aasta vanustel patsientidel täheldatud tulemused näitasid paranemist. Üle 18 aasta vanustel patsientidel haigus stabiliseerus. Vaatlusaastal täheldatud enamiku kliiniliste tulemusnäitajate numbriliste väärtuste paranemine võrreldes platseeboga (2...8%) võib viidata alfavelmanaasi võimele aeglustada olemasolevat haiguse progresseerumist.

Tabel 2. Platseebokontrolliga kliinilise uuringu rhLAMAN-05 tulemused (algandmed: rhLAMAN-05)

	Alfavelmanaasravi 12 kuu jooksul (n = 15)		Platseeboravi 12 kuu jooksul (n = 10)		Alfavelmana as vs. platseebo
Patsiendid	Keskmine tegelik algväärtus (standard- hälve)	Keskmine absoluutmuu- tus võrreldes algväärtusega	Keskmine tegelik algväärtus (standard- hälve)	Keskmine absoluutmuu- tus võrreldes algväärtusega	Korrigeeri- tud keskmine erinevus
Oligosahhariidide kontsentratsioon seerumis (µmol/l)					
Kokku ⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
(95% usaldusvahemik) p-väärtus		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p < 0,001
< 18 aastat ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 aastat ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (astet/min)					
Kokku ⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
(95% usaldusvahemik) p-väärtus		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p = 0,406
< 18 aastat ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥ 18 aastat ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	

	Alfavelmanaasravi 12 kuu jooksul (n = 15)		Platseeboravi 12 kuu jooksul (n = 10)		Alfavelmana as vs. platseebo
Patsiendid	Keskmine tegelik algväärtus (standard- hälve)	Keskmine absoluutmuu- tus võrreldes algväärtusega	Keskmine tegelik algväärtus (standard- hälve)	Keskmine absoluutmuu- tus võrreldes algväärtusega	Korrigeeri- tud keskmine erinevus
6MWT (meetrit)					
Kokku ⁽¹⁾ (95% usaldusvahemik) p-väärtus	459,6 (72,26)	3,74 [-20,32; 27,80]	465,7 (140,5)	-3,61 [-33,10; 25,87]	7,35 [-30,76; 45,46] p = 0,692
< 18 aastat ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥ 18 aastat ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
FVC (% eeldatavast)					
Kokku ⁽¹⁾ (95% usaldusvahemik) p-väärtus	81,67 (20,66)	8,20 [1,79; 14,63]	90,44 (10,39)	2,30 [-6,19; 10,79]	5,91 [-4,78; 16,60] p = 0,278
< 18 aastat ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥ 18 aastat ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Koondtulemused: esitatud on ANCOVA-mudeliga hinnatud korrigeeritud keskmine muutus ja korrigeeritud keskmine erinevus.

⁽²⁾ Vanuse järgi: esitatud on korrigeerimata keskmine ja standardhälve.

Alfavelmanaasi pikaajalist efektiivsust ja ohutust uuriti kontrollrühmata avatud III faasi kliinilises uuringus rhLAMAN-10 33 patsiendil (19 lapsel ja 14 täiskasvanul, kes olid ravi alustamisel vanusevahemikus 6...35 aastat), kes olid varem osalenud alfavelmanaasi uuringutes. Koostati integreeritud andmebaas, kuhu koondati kumulatiivsed andmebaasid kõigist alfavelmanaasi uuringutest. Kuni viimase vaatluseni täheldati seerumi oligosahhariidisisalduse, 3MSCT-testi tulemuste, kopsufunktsiooni, seerumi IgG-sisalduse ja EQ-5D-5L terviseindeksi (*euro quality of life-5 dimensions*) statistiliselt olulist paranemist (tabel 3). Alfavelmanaasi toimed olid ilmsemad alla 18 aasta vanustel lastel..

Tabel 3. Kliiniliste tulemusnäitajate muutus algväärtusest kuni viimase vaatluseni uuringus rhLAMAN-10 (algandmed: rhLAMAN-10)

Parameeter	Patsiendid n = 33	Keskmine tegelik algväärtus (standardhälve)	Viimane vaatlus Muutus %-des võrreldes algväärtusega (standardhälve)	p-väärtus (95% usaldusvahemik)
Oligosahhariidide kontsentratsioon seerumis (µmol/l)	Kokku	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (astet/min)	Kokku	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (meetrit)	Kokku	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% eeldatavast)	Kokku	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Andmete kohaselt võib eeldada, et alfavelmanaasravi kasulikud toimed vähenevad haiguskoormuse suurenemisel ja haigusega seotud respiratoorsete infektsioonide tõttu.

Mitmes valdkonnas ravivastuse saanud patsientide *post hoc* analüüs toetab pikaajalisemast alfavelmanaasravist saadavat kasu: viimase vaatluse ajal tekkis ravivastus 87,9% patsientidest vähemalt 2 valdkonnas (tabel 4).

Tabel 4. Mitmes valdkonnas ravivastuse saanud patsientide analüüs: MCID⁽¹⁾ ravivastuse saanute määrad tulemusnäitajate ja valdkondade kaupa (algandmed: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Valdkond	Kriteerium	Ravivastuse saanute määrad		
		Uuring rhLAMAN-05 (n = 25)		Uuring rhLAMAN-10 (n = 33)
		Platseebo 12 kuud	Lamzede 12 kuud	Lamzede viimane vaatlus
Farmakodünaamika	Oligosahhariidid	20,0%	100%	91,0%
Farmakodünaamika valdkonna ravivastus	Oligosahhariidid	20,0%	100%	91,0%
Funktsionaalsed võimed	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Funktsionaalsete võimete valdkonna ravivastus	Kombineeritud	30,0%	60,0%	72,7%
Elukvaliteet	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
Elukvaliteedi valdkond	Kombineeritud	40,0%	40,0%	66,7%
Üldine ravivastus	Kolmes valdkonnas	0	13,3%	45,5%
	Kahes valdkonnas	30,0%	73,3%	42,4%
	Ühes valdkonnas	30,0%	13,3%	9,1%
	Mitte üheski valdkonnas	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ MCID: minimaalne kliiniliselt oluline erinevus

Lapsed

Alla 6 aasta vanused lapsed

Alfavelmanaasi kasutamist alla 6-aastastel lastel toetavad kliinilisest uuringust rhLAMANO8 saadud andmed.

Üldkokkuvõttes ei esinenud ohutusprobleeme alfavelmanaasi kasutanud alla 6-aastastel alfamannosidoosiga lastel. Neljal patsiendil 5-st tekkisid uuringu ajal alfavelmanaasi vastased antikehad ning 3 patsiendil tekkisid neutraliseerivad/inhibeerivad antikehad. Kahel patsiendil (mõlemal olid alfavelmanaasi vastased antikehad) tekkis kokku 12 infusiooniga seotud reaktsiooni, kõik reaktsioonid allusid ravile ning ükski neist ei viinud uuringuravi katkestamiseni. Kahte infusiooniga seotud reaktsiooni hinnati rasketeks ja need taandusid tekkimisega samal päeval. Vajaduse korral kasutati infusiooniga seotud reaktsioonide riski edasiseks vähendamiseks infusioonielset premedikatsiooni. Efektiivsuse analüüs näitas seerumis oligosahhariidide kontsentratsiooni vähenemist, IgG sisalduse suurenemist ning viitas paranenud vastupidavusele ja kuulmisele. Alfavelmanaasi kuhjumise puudumine püsikontsentratsiooni tingimustes ja ohutuse/efektiivsuse tulemused kinnitavad, et 1 mg/kg annus sobib kasutamiseks lastel (vanuses alla 6 aasta). Uuring viitab, et lastel vanuses alla 6 aasta on kasu varajastest ravist alfavelmanaasiga.

6...17 aasta vanused lapsed

Alfavelmanaasi kasutamist vanuses 6...17 aastat toetavad lastega (19 patsienti 33-st kaasati uurimuslikesse ja kesksetesse uuringutesse) ja täiskasvanutega tehtud kliinilistest uuringutest saadud andmed.

Müügiloa saamine erandlikel asjaoludel

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ilmseid sool põhinevaid farmakokineetika erinevusi alfamannosidoosiga patsientidel ei täheldatud.

Imendumine

Lamzede't manustatakse intravenoosse infusiooni teel. Püsikontsentratsiooni tingimustes pärast iganädalast alfavelmanaasi infundeerimist annuses 1 mg/kg, oli keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 8 µg/ml ja see saavutati 1,8 tundi pärast manustamise alustamist, mis vastab infusiooni keskmisele kestusajale.

Jaotumine

Nagu selle suurusega valgu puhul võib eeldada, on jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes väike (0,27 l/kg), mis näitab, et jaotumine toimub ainult plasmast. Alfavelmanaasi kliirens plasmast (keskmiselt 6,7 ml/h/kg) on kooskõlas alfavelmanaasi kiire omastamisega rakkudes mannoosireseptorite kaudu.

Biotransformatsioon

Alfavelmanaasi metaboolne rada sarnaneb eeldatavasti muudele looduslikult esinevatele valkudele, mis degradeeruvad väikesteks peptiidideks ja lõpuks aminohapeteks.

Eritumine

Pärast infusiooni lõppu langesid alfavelmanaasi plasmakontsentratsioonid kahefaasiliselt, keskmine eritumise lõplik poolväärtusaeg oli ligikaudu 30 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Alfavelmanaasi farmakokineetika profiil oli lineaarne (st esimese järgu) ja $C_{\max}$ ning AUC suurenesid annusevahemikus 0,8...3,2 mg/kg (vastavalt 25 ja 100 ühikut/kg kohta) proportsionaalselt annusega.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksakahjustus

Alfavelmanaas on valk, mis degradeerub ainevahetuse käigus eeldatavalt aminohapeteks. Suuremad kui 50 000 Da valgud, nt alfavelmanaas, ei eritu renaalselt. Järelikult ei mõjuta maksa- ja neerufunktsiooni kahjustus eeldatavasti alfavelmanaasi farmakokineetikat.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Kuna kusagil Euroopas ei ole tuvastatud ühtegi vanemat kui 41 aastast patsienti, ei eeldata asjakohast kasutust eakatel.

Lapsed

Laste kohta saadud farmakokineetika andmed kordavad kokkuvõtlikult täiskasvanutelt saadud andmeid. Kõige olulisem näitaja on alfavelmanaasi kuhjumise puudumine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes, kuid samas kinnitavad ka ohutuse/efektiivsuse andmed, et annus 1 mg/kg on sobiv ka alla 6-aastastele patsientidele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, juveniilse toksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Mannitool (E 421)
Glütsiin

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml viaal (I tüüpi klaas), millel on bromobutüülkummist punnkork, alumiiniumümbris ja polüpropüleenist eemaldatav kate.

Üks viaal sisaldab 10 mg alfavelmanaasi.

Pakendi suurused: 1, 5 või 10 viaali karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lamzede vajab manustamiskõlblikuks muutmist ja on mõeldud ainult intravenoosseks infusiooniks. Üks viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhised

Lamzede't tohib manustamiskõlblikuks muuta ja manustada ainult tervishoiutöötaja.

Ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat. Ettevalmistamisel ei tohi kasutada filternõelu.

a) Kasutatavate viaalide arv tuleb arvutada individuaalselt patsiendi kehakaalu alusel. Soovitav annus 1 mg/kg määratakse järgmise arvutusega:

- Patsiendi kehakaal (kg) $\times$ annus (mg/kg) = patsiendi annus (mg).
- Patsiendi annus (mg) jagatud 10 mg/viaal (ühe viaali sisu) = manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv. Kui arvutatud viaalide arv on murdarv, tuleb see ümardada järgmiseks täisarvuks.
- Ligikaudu 30 minutit enne manustamiskõlblikuks muutmist tuleb vajalik arv viaale külmpapist välja võtta. Enne manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lasta viaalidel soojeneda toatemperatuurini (vahemikus 15°C...25°C).

Iga viaal muudetakse manustamiskõlblikuks, süstides aeglaselt mööda viaali seina 5 ml süstevett. Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 2 mg alfavelmanaasi.

Manustada tohib ainult soovitatavale annusele vastavat kogust.

Näide.

- Patsiendi kehakaal (44 kg) $\times$ annus (1 mg/kg) = patsiendi annus (44 mg).
- 44 mg jagatud 10 mg/viaal = 4,4 viaali, seega tuleb manustamiskõlblikuks muuta 5 viaali.
- Manustamiskõlblikuks muudetud kogusest tohib manustada ainult 22 ml (mis vastab 44 mg).

- b) Pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks tohib süstevett lisada tilkhaaval mööda viaali seina, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile. Vahutamise minimeerimiseks tuleb vältida süstevee jõuga surumist süstlast pulbrile. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab seisma laual 5...10 minutit. Seejärel tuleb lahustumisprotsessi kiirendamiseks iga viaali ettevaatlikult kallutada ja rullida 15...20 sekundit. Viaali ei tohi ümber pöörata, raputada ega loksutada.
- c) Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahust kohe kontrollida osakeste ja värvimuutuse suhtes. Lahus peab olema selge ja **seda ei tohi kasutada, kui täheldatakse läbipaistmatuid osakesi või kui lahus on värvust muutnud**. Ravimpreparaadi omaduste tõttu võib manustamiskõlblikuks muudetud lahus mõnikord sisaldada veidi valgulisi osakesi õhukeste valgete niitide või poolläbipaistvate kiudude kujul, mis eemaldatakse infusiooni ajal voolikuisese filtriga (vt punkt e).
- d) Vahutamise vältimiseks süstlas tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus aeglaselt ja ettevaatlikult viaalidest välja tõmmata. Kui lahuse kogus on suurem kui ühte süstlasse mahub, tuleb ette valmistada vajalik arv süstlaid, et neid saaks infusiooni ajal kiiresti vahetada.
- e) Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb manustada pumba ja voolikuisese, väikese valgusiduvusega, 0,22 µm avadega filtriga varustatud infusioonikomplekti abil. Infusiooni kogumaht määratakse patsiendi kehakaalu alusel ja infundeerimine peab toimuma vähemalt 50 minuti jooksul. Soovitav on kasutada iga kord sama lahjendust (2 mg/ml). Alla 18 kg kaaluvatel patsientidel, kes saavad alla 9 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust, tuleb infusioonikiirus arvutada nii, et infusiooniaeg oleks ≥ 50 minutit. Maksimaalne infusioonikiirus on 25 ml/h (vt lõik 4.2). Infusiooniaja saab välja arvutada järgmise tabeli alusel.

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (ml)	Maksimaalne infusiooni-kiirus (ml/h)	Minimaalne infusiooniaeg (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

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (ml)	Maksimaalne infusiooni-kiirus (ml/h)	Minimaalne infusiooniaeg (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

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (ml)	Maksimaalne infusiooni-kiirus (ml/h)	Minimaalne infusiooniaeg (min)
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

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (ml)	Maksimaalne infusiooni-kiirus (ml/h)	Minimaalne infusiooniaeg (min)
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) Kui viimane süstal on tühi, asendatakse annusesüstal 20 ml süstlaga, mis on täidetud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Voolikusse jäänud Lamzede osa infundeerimiseks tuleb patsiendile infusioonisüsteemi kaudu manustada 10 ml naatriumkloriidi lahust.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. jaanuar 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL
VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE
TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja enne Lamzede kodustes tingimustes kasutamist liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas suhtlusvahendid, levitamisviisid ning muud programmi aspektid.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Lamzede't turustatakse, antakse kõigile Lamzede't eeldatavasti määrama hakkavatele arstidele koolituspakett, mis hõlmab dokumenti „Juhend alfamannosidoosiga patsiente ravivatele arstidele (juhend tervishoiutöötajatele)”.

Koolitusmaterjalid arstidele

Arstidele mõeldud koolitusmaterjalid hõlmavad järgmist:

- juhend arstidele;
- ravimi omaduste kokkuvõte.

Juhend arstidele

Kodustes tingimustes infundeerimisega seotud ülitundlikkusreaktsioonide ja ravimi manustamisvigade riski minimeerimiseks sisaldab arstidele mõeldud juhend järgmist põhilist ohutusteavet, mis on abiks arstidele (kes Lamzede't määravad ja/või manustavad) Lamzede't kodustes tingimustes saavate patsientide ravimisel.

Teave LAMZEDE't määravatele arstidele

- Teave Lamzede kodustes tingimustes kasutamisega potentsiaalselt seotud ravimi manustamisvigade riski kohta.
- Kodustes tingimustes infundeerimise sobivuskriteeriumid.
- Teave vajaduse kohta tagada patsiendimaterjalid kõigile patsientidele, kes saavad Lamzede infusiooni kodustes tingimustes.

Teave LAMZEDE't manustavatele arstidele

- Teave Lamzede kodustes tingimustes kasutamisega potentsiaalselt seotud ravimi manustamisvigade riski kohta, mis rõhutab eelkõige toiminguid, mis on vajalikud kodus kasutamisel tekkida võivate ravimi manustamisvigade ärahoidmiseks.
- Teave ülitundlikkusreaktsioonide riski kohta, sealhulgas ülitundlikkusele viitavad nähud ja sümptomid ning soovitatav tegevus sümptomite ilmnemisel.
- Teave Lamzede infusiooni ettevalmistamise ja manustamise kohta.
- Teave vajaduse kohta tagada patsiendimaterjalid kõigile patsientidele, kes saavad Lamzede infusiooni kodustes tingimustes.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Lamzede-ravi pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta andmete saamiseks ja kõigi alfamannosidoosi põdevate patsientide iseloomustamiseks, sh kliiniliste nähtude varieeruvus, progresseerumine ja loomulik kulg, peab müügiloa hoidja esitama alfamannosidoosiga patsientide registrist saadud piisavatel algandmetel põhineva uuringu tulemused.	Iga-aastased aruanded tuleb esitada osana iga-aastasest ümberhindamisest

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lamzede 10 mg infusioonilahuse pulber
alfavelmanaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 mg alfavelmanaasi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 2 mg alfavelmanaasi (10 mg / 5 ml).

3. ABIAINED

Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Mannitool
Glütsiin
Lisateave vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
1 viaal
5 viaali
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmas.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust hoida külmkapis, mitte üle 24 tunni.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lamzede 10 mg infusioonilahuse pulber
alfavelmanaas
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lamzede 10 mg infusioonilahuse pulber alfavelmanaas

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lamzede ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lamzede kasutamist
3. Kuidas Lamzede't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lamzede't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lamzede ja milleks seda kasutatakse

Lamzede sisaldab toimeainet alfavelmanaasi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse ensüümasendusravimiteks. Seda kasutatakse kerge kuni mõõduka alfamannosidoosiga patsientide ravimiseks. Seda manustatakse haiguse mitteneuroloogiliste sümptomite raviks.

Alfamannosidoos on haruldane geneetiline haigus, mida põhjustab organismi paljudes kudedes leiduva, teatud suhkruühendite (neid nimetatakse suure mannoosisisaldusega oligosahhariidideks) lagundamiseks vajaliku ensüümi alfamannosidaasi puudus. Kui see ensüüm puudub või ei toimi korralikult, kuhjuvad need suhkruühendid rakkudes ja põhjustavad haigusnähte ja sümptomeid. Haiguse tüüpilised ilmingud on muu hulgas iseloomulikud näojooned, vaimne alaareng, raskused liigutuste kontrollimisel, kuulmis- ja kõnelemisraskused, sagedased infektsioonid, skeletiprobleemid, lihasevalu ja -nõrkus.

Alfavelmanaas on mõeldud asendama puuduvat ensüümi alfamannosidoosi põdevatel patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Lamzede kasutamist

Lamzede't ei tohi kasutada

- kui olete alfavelmanaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lamzede kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Lamzede manustamisel võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid. Need reaktsioonid ilmnevad tavaliselt infusiooni ajal või varsti pärast seda ja võivad avalduda erinevate sümptomitega, nagu lokaalsed või hajusad nahareaktsioonid, seedetrakti sümptomid või kõri, näo, huulte või keele turse (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Kui ülitundlikkusreaktsioon on raske, on soovitatav Lamzede kasutamine kohe lõpetada ja tuleb järgida kehtivaid erakorralise meditsiiniabi juhendeid. Kergemaid ülitundlikkusreaktsioone saab leevendada infusiooni ajutise katkestamise või infusioonikiiruse vähendamise teel; arst võib kaaluda allergia raviks kasutatavate ravimite manustamist.

Lamzede'ga ravimisel võib teil tekkida kõrvaltoime ravimi tilgutiga manustamise (infusiooni) ajal või kohe pärast seda (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Seda nimetatakse **infusiooniga seotud reaktsiooniks** ja see võib vahel olla raske.

- Arst võib otsustada teid jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes üks tund või kauem pärast infusiooni.
- Infusiooniga seotud reaktsioonid on muu hulgas peavalu, iiveldus, madal vererõhk, väsimus ja palavik. Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, **teatage sellest kohe oma arstile**.
- Kui teil on infusiooniga seotud reaktsioon, võidakse teile anda täiendavaid ravimeid reaktsioonide ravimiseks või nende vältimiseks tulevikus. Need ravimid võivad olla muu hulgas allergiaravimid (antihistamiinid), ravimid palaviku langetamiseks (antipüreetikumid) ja põletikuravimid (kortikosteroidid).
- Kui infusiooniga seotud reaktsioon on raske, lõpetab teie arst kohe infusiooni ja alustab asjakohast ravi.
- Kui infusiooniga seotud reaktsioonid on rasked ja/või ravimi toime kaob, teeb arst teile vereanalüüsi ja kontrollib antikehade olemasolu, mis võivad ravitulemust mõjutada.
- Tavaliselt võidakse teile jätkata Lamzede manustamist ka juhul, kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon.

Lamzede kasutamisel täheldatud raviga seotud reaktsioonide puhul võivad oma osa mängida antikehad. Kuigi 24%-l patsientidest tekkisid ravimi kliinilise arendamise käigus Lamzede-vastased antikehad, ei leitud selget seost antikehade tiitrite ja efektiivsuse vähenemise või ülitundlikkusreaktsioonide esinemise vahel.

Muud ravimid ja Lamzede

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Te ei tohi seda ravimit raseduse ajal kasutada, **välja arvatud juhul**, kui arst ütleb, et see on selgelt vajalik. Arst arutab seda teiega.

Ei ole teada, kas alfavelmanaas kandub üle rinnapiima. Lamzede't võib kasutada rinnaga toitmise ajal, kuna imik alfavelmanaasi ei omanda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Lamzede ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Lamzede sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Lamzede't kasutada

Seda ravimit tohib kasutada ainult alfaamannosidoosi või muude sarnaste haiguste ravikogemusega arsti järelevalve all ja seda tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Lamzede't kasutatakse ainult alfaamannosidoosi ravis kogenud arsti järelevalve all. Kui vastate teatud kriteeriumidele, võib arst soovitada teil jätkata ravi kodus. Kui soovite jätkata ravi kodus, pöörduge oma arsti poole.

Annus

Lamzede soovitatav annus on 1 mg kehakaalu kg kohta manustatuna üks kord nädalas.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Lamzede't võib manustada lastele ja noorukitele samas annuses ja sagedusega kui täiskasvanutele.

Manustamine

Lamzede't tarnitakse viaalides infusioonipulbrina, mida tuleb enne manustamist segada süsteveega. Pärast segamist manustatakse ravimit teile arsti järelevalve all infusioonipumbaga (tilgutiga) veeni vähemalt 50 minuti jooksul.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid ilmneb infusiooni ajal või vahetult pärast seda (infusiooniga seotud reaktsioonid, vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Lamzede'ga ravi ajal võivad teil tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Ranked kõrvaltoimed

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- teadvusekaotus (minestamine, millele võib eelneda pearinglus- või peapööritustunne või segasusseisund)
- äge neerupuudulikkus (neeruprobleemid, mille tunneb ära vedelikupeetuse; jalgade, pahklude või labajalgade turse; unisuse; hingelduse või väsimuse järgi)
- ülitundlikkus ja tõsised allergilised reaktsioonid (sümptomid on muu hulgas paikne või hajus nahasügelus; pearinglus; hingamisraskused; valu rindkeres; külmavärinad, palavik; seedetrakti sümptomid, nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus või valu soolestikus; kõri-, nõi-, huulte või keeleturse)

Teatage kohe oma arstile, kui teil esineb mõni neist kõrvaltoimetest.

Muud kõrvaltoimed

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus
- kehakaalu tõus
- palavik / kehatemperatuuri tõus

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- südame aeglane löögisagedus (bradükardia)
- naha ja huulte sinakas värvus (tsüanoos)
- psühhootiline käitumine (vaimuhaigus koos hallutsinatsioonidega, raskused selgelt mõtlemisega ja tegelikkusest arusaamisega, ärevus), uinumisraskused
- segasusseisund, minestamine, värin, pearinglus, peavalu
- kõhuvalu, maomahla põhjustatud maoärritus (refluksgastriit), iiveldus, oksendamine
- valu infundeerimiskohas, külmavärinad, kuumatunne, halb enesetunne, väsimus
- nahalööbed (urtikaaria), liighigistamine (hüperhidroos)
- ninaverejooks
- liigesevalu, seljavalu, liigesejäikus, lihasevalu, valu jäsemetes (käed, jalad)
- silmärritus, silmalau turse (silmalau ödeem), silmapunetus
- söögiisu suurenemine

Kõrvaltoimed – **esinemissagedus teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- südant ümbritseva pauna sisekesta nakkus (endokardiit)
- paise (furunkul)
- *Staphylococcus*'e nimelise bakteri põhjustatud nakkus
- söögiisu vähenemine
- erutus, roojapidamatus, närvilisus
- võimetus koordineerida lihaste liikuvust
- unisus
- suurenenud pisaravool
- kurtus
- aordiklapi puudulikkus (haigusseisund, mille korral aordiklapp ei sulgu tihedalt)
- kiire ja/või tugev südamepekslevus
- madal vererõhk
- veresoonte haprus
- valu suus
- vilistav hingamine
- valulik neelamine
- naha punetus
- liigese turse, kuumatunne liigestes
- nõrkus
- infusiooniga seotud kerge reaktsiooni sümptomid, nagu kahvatus, huvi- ja energiapuudus ning lihasjäikus või -pinge vähenemine

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lamzede't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, võib manustamiskõlblikuks muudetud lahust hoida temperatuuril 2°C...8°C kuni 24 tundi.

Seda ravimit ei tohi kasutada, kui manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab **läbipaistmatuid osakesi või on värvust muutnud**.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lamzede sisaldab

- Toimeaine on alfavelmanaas.
Üks viaal sisaldab 10 mg alfavelmanaasi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 2 mg alfavelmanaasi (10 mg / 5 ml).
- Teised koostisosad on naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat (vt lõik 2 „Lamzede sisaldab naatriumi“), mannitool (E 421) ja glütsiin.

Kuidas Lamzede välja näeb ja pakendi sisu

Lamzede on valge kuni valkjase infusioonilahuse pulber, mida tarnitakse klaasviaalis.

Üks pakend sisaldab 1, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

Tootja

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.

Тел.: +359 87 663 1858

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.

Tel.: +36 70 612 7768

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

ExCEED Orphan Distribution d.o.o.
Tel.: +48 799 090 131

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Lamzede vajab manustamiskõlblikuks muutmist ja on mõeldud ainult intravenoosseks infusiooniks. Üks viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhised

Lamzede't tohib manustamiskõlblikuks muuta ja manustada ainult tervishoiutöötaja.

Ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat. Ettevalmistamisel ei tohi kasutada filternõelu.

- a) Kasutatavate viaalide arv tuleb arvutada individuaalselt patsiendi kehakaalu alusel. Soovitav annus 1 mg/kg määratakse järgmise arvutusega:

- Patsiendi kehakaal (kg) $\times$ annus (mg/kg) = patsiendi annus (mg).
- Patsiendi annus (mg) jagatud 10 mg/viaal (ühe viaali sisu) = manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv. Kui arvutatud viaalide arv on murdarv, tuleb see ümardada järgmiseks täisarvuks.
- Ligikaudu 30 minutit enne manustamiskõlblikuks muutmist tuleb vajalik arv viaale külmkapist välja võtta. Enne manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lasta viaalidel soojeneda toatemperatuurini (vahemikus 15°C...25°C).

Iga viaal muudetakse manustamiskõlblikuks, süstides aeglaselt mööda viaali seina 5 ml süstevett. Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldab 2 mg alfavelmanaasi.

Manustada tohib ainult soovitatavale annusele vastavat kogust.

Näide.

- Patsiendi kehakaal (44 kg) $\times$ annus (1 mg/kg) = patsiendi annus (44 mg).
- 44 mg jagatud 10 mg/viaal = 4,4 viaali, seega tuleb manustamiskõlblikuks muuta 5 viaali.
- Manustamiskõlblikuks muudetud kogusest tohib manustada ainult 22 ml (mis vastab 44 mg).

- b) Pulbri manustamiskõlblikuks muutmiseks tohib süstevett lisada tilkhaaval mööda viaali seina, mitte otse lüofiliseeritud pulbrile. Vahutamise minimeerimiseks tuleb vältida süstevee jõuga surumist süstlast pulbrile. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab seisma laual 5...10 minutit. Seejärel tuleb lahustumisprotsessi kiirendamiseks iga viaali ettevaatlikult kallutada ja rullida 15...20 sekundit. Viaali ei tohi ümber pöörata, raputada ega loksutada.

- c) Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb lahust kohe kontrollida osakeste ja värvimuutuse suhtes. Lahus peab olema selge ja **seda ei tohi kasutada, kui täheldatakse läbipaistmatuid osakesi või kui lahus on värvust muutnud**. Ravimpreparaadi omaduste tõttu võib manustamiskõlblikuks muudetud lahus mõnikord sisaldada veidi valgulisi osakesi õhukeste valgete niitide või poolläbipaistvate kiudude kujul, mis eemaldatakse infusiooni ajal voolikuisese filtriga (vt punkt e).

- d) Vahutamise vältimiseks süstlas tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus aeglaselt ja ettevaatlikult viaalidest välja tõmmata. Kui lahuse kogus on suurem kui ühte süstlasse mahub, tuleb ette valmistada vajalik arv süstlaid, et neid saaks infusiooni ajal kiiresti vahetada.

- e) Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb manustada pumba ja voolikuisese, väikese valgusiduvusega, 0,22 μ m avadega filtriga varustatud infusioonikomplekti abil. Infusiooni kogumaht määratakse patsiendi kehakaalu alusel ja infundeerimine peab toimuma vähemalt 50 minuti jooksul. Soovitav on kasutada iga kord sama lahjendust (2 mg/ml). Alla 18 kg kaaluvatel patsientidel, kes saavad alla 9 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust, tuleb infusioonikiirus arvutada nii, et infusiooniaeg oleks $\geq$ 50 minutit. Maksimaalne infusioonikiirus on 25 ml/h. Infusioonija saab välja arvutada järgmise tabeli alusel.

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (ml)	Maksimaalne infusiooni-kiirus (ml/h)	Minimaalne infusioonigaeg (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
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (ml)	Maksimaalne infusiooni-kiirus (ml/h)	Minimaalne infusioonigaeg (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
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- f) Kui viimane süstal on tühi, asendatakse annusesüstal 20 ml süstlaga, mis on täidetud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Voolikusse jäänud Lamzede osa infundeerimiseks tuleb patsiendile infusioonisüsteemi kaudu manustada 10 ml naatriumkloriidi lahust.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.