

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lamzede 10 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 10 mg velmanaze alfa*.

Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 2 mg velmanaze alfa (10 mg/5 ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

*Velmanaza alfa proizvodi se u stanicama jajnika kineskog hrčka pomoću tehnologije rekombinantne DNA.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Enzimska nadomjesna terapija za liječenje manifestacija bolesti koje nisu neurološke naravi u bolesnika s blagom do umjerenom alfa-manozidozom. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora nadzirati liječnik s iskustvom u zbrinjavanju bolesnika s alfa-manozidozom ili primjeni drugih enzimskih nadomjesnih terapija (ENT) za lizosomske bolesti nakupljanja. Primjenu lijeka Lamzede treba provoditi zdravstveni radnik koji može voditi enzimsku nadomjesnu terapiju i zbrinuti hitne slučajeve.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja je 1 mg/kg tjelesne težine primijenjen jedanput tjedno intravenskom infuzijom kontrolirane brzine.

Učinke liječenja velmanazom alfa treba periodički procijeniti te razmotriti prekid liječenja u slučajevima u kojima korist nije jasno vidljiva.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dostupnih podataka i nije opisana relevantna primjena u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijske populacije.

Način primjene

Samo za intravensku infuziju.

Upute o rekonstituciji lijeka prije primjene

Rekonstituirana otopina mora biti bistra. Ne smije se primijeniti ako se opaze neprozirne čestice ili je otopina promijenila boju (vidjeti dio 6.6).

Rekonstituiranu otopinu lijeka Lamzede potrebno je primijeniti pomoću kompleta za infuziju opremljenog pumpom i ugrađenim filtrom veličine pora od 0,22 µm i niske sposobnosti vezanja proteina. Trajanje infuzije treba izračunati posebno za svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir maksimalnu brzinu infuzije od 25 ml/sat kako bi se kontroliralo opterećenje proteinima. Infuzija mora trajati najmanje 50 minuta. Manja brzina infuzije može se propisati kad je to, prema procjeni liječnika, klinički primjereno, na primjer, na početku liječenja ili u slučaju prethodnih reakcija povezanih s infuzijom.

Za izračunavanje brzine i trajanja infuzije na temelju tjelesne težine, vidjeti tablicu u dijelu 6.6.

Bolesnika je potrebno promatrati zbog reakcija povezanih s infuzijom najmanje jedan sat nakon infuzije, sukladno kliničkom stanju bolesnika i procjeni liječnika. Za dodatne upute vidjeti dio 4.4.

Infuzija kod kuće

U bolesnika koji dobro podnose svoje infuzije, može se razmotriti primjena infuzije lijeka Lamzede kod kuće. Odluku da se bolesnika prebaci na primjenu infuzije kod kuće treba donijeti na temelju procjene i preporuke nadležnog liječnika. Bolesnici u kojih se tijekom primanja infuzije kod kuće razviju reakcije povezane s infuzijom, uključujući reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, moraju odmah **smanjiti brzinu infuzije** ili **prekinuti njezinu primjenu**, ovisno o težini reakcije, te potražiti liječničku pomoć. Doza i brzina infuzije kod primjene u kućnom okruženju moraju biti iste kao i kod primjene u bolničkom okruženju. Smiju se promijeniti samo pod nadzorom zdravstvenog radnika i nadležnog liječnika.

Nadležni liječnik i/ili medicinska sestra moraju bolesniku i/ili njegovatelju pružiti odgovarajuću obuku prije nego što se započne s primjenom infuzije kod kuće.

4.3 Kontraindikacije

Teška alergijska reakcija na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće razmatranje liječenja

Budući da s vremenom dolazi do progresije oštećenja ciljnih organa, liječenjem je sve teže poništiti to oštećenje ili dovesti do poboljšanja. Velmanaza alfa, kao ni druge enzimске nadomjesne terapije, ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Nadležni liječnik treba uzeti u obzir da primjena velmanaze alfa ne utječe na ireverzibilne komplikacije (tj. deformitete skeleta, multiple disostoze, neurološke manifestacije i oštećenja kognitivnih funkcija).

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti zabilježene su u bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Kad se primjenjuje velmanaza alfa, potrebno je imati na raspolaganju odgovarajuću medicinsku potporu. Ako se jave teške alergijske ili anafilaktičke reakcije, preporučuje se odmah prekinuti primjenu velmanaze alfa i provesti liječenje hitnog stanja prema standardima suvremene medicinske prakse.

Reakcije povezane s infuzijom

Kao posljedica primjene velmanaze alfa može nastati reakcija povezana s infuzijom, uključujući anafilaktoidnu reakciju (vidjeti dio 4.8). Reakcije povezane s infuzijom opažene u kliničkim ispitivanjima velmanaze alfa bile su obilježene brzim nastupom simptoma i blagom do umjerenom težinom.

Zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom treba se temeljiti na težini reakcije, a uključuje smanjenje brzine infuzije, liječenje lijekovima kao što su antihistaminici, antipiretici i/ili kortikosteroidi i/ili prestanak i ponovni nastavak liječenja uz dulje trajanje infuzije. Premedikacija antihistaminicima i/ili kortikosteroidima može spriječiti kasnije reakcije u onim slučajevima u kojima je bilo potrebno simptomatsko liječenje. Tijekom kliničkih ispitivanja, većina bolesnika nije rutinski primala premedikaciju prije infuzije velmanaze alfa.

U slučaju da se tijekom ili neposredno nakon infuzije pojave simptomi kao što su angioedem (oticanje jezika ili grla), opstrukcija gornjih dišnih puteva ili hipotenzija, potrebno je posumnjati na anafilaksiju ili anafilaktoidnu reakciju. U takvom se slučaju treba smatrati primjerenim liječenje antihistaminikom i kortikosteroidima. U najtežim slučajevima, potrebno je provesti liječenje hitnog stanja prema standardima suvremene medicinske prakse.

Bolesnik mora biti pod nadzorom zbog reakcija povezanih s infuzijom jedan sat nakon infuzije ili dulje, sukladno procjeni nadležnog liječnika.

Imunogeničnost

Protutijela mogu igrati ulogu u reakcijama povezanim s liječenjem opaženima uz primjenu velmanaze alfa. Radi daljnje procjene tog odnosa, u slučajevima razvoja teških reakcija povezanih s infuzijom ili izostanka ili gubitka terapijskog učinka, bolesnike je potrebno testirati na prisutnost protutijela na velmanazu alfa. U slučaju pogoršanja stanja bolesnika tijekom enzimske nadomjesne terapije, potrebno je razmotriti prestanak liječenja.

Imunogeničnost je moguća.

U eksplorativnim i pivotalnim kliničkim ispitivanjima, 8 bolesnika od njih 33 (24%), u različito vrijeme tijekom liječenja, razvilo je protutijela klase IgG na velmanazu alfa.

U pedijatrijskom kliničkom ispitivanju u bolesnika mlađih od 6 godina, 4 od 5 bolesnika (80 %) razvilo je protutijela klase IgG na velmanazu alfa. U tom je ispitivanju imunogeničnost testirana pomoću drugačije i osjetljivije metode pa je stoga incidencija bolesnika koji su razvili protutijela klase IgG na velmanazu alfa bila viša, ali nije bila usporediva s podacima iz prethodnih ispitivanja.

Nije pronađena jasna korelacija između titra protutijela (razine IgG protutijela na velmanazu alfa) i smanjenja djelotvornosti ili nastanka anafilaksije ili drugih reakcija preosjetljivosti.

Nije dokazano da razvoj protutijela utječe na kliničku djelotvornost ili sigurnost.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni velmanaze alfa u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, okot ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Budući da je cilj primjene velmanaze alfa normalizacija alfa-manozidaze u bolesnika s alfa-manozidozom, primjena lijeka Lamzede se ne preporučuje tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje velmanazom alfa.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se velmanaza alfa ili njezini metaboliti u majčino mlijeko. Ipak, smatra se da je apsorpcija velmanaze alfa u dojenog djeteta iz progutanog majčinog mlijeka minimalna te se stoga ne očekuju nikakvi nepovoljni učinci. Lamzede se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima velmanaze alfa na plodnost. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju dokaze narušene plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lamzede ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave bile su povećanje tjelesne težine (15%), reakcije povezane s infuzijom (13%), proljev (10%), glavobolja (7%), artralgija (7%), pojačan apetit (5%) i bol u ekstremitetu (5%). Većina ovih nuspojava nije bila ozbiljna. Reakcije povezane s infuzijom uključivale su preosjetljivost u 3 bolesnika i anafilaktoidnu reakciju u 1 bolesnika. Te reakcije bile su blagog do umjerenog intenziteta.

Ukupno su opažene 4 ozbiljne nuspojave (gubitak svijesti u 1 bolesnika, akutno zatajenje bubrega u 1 bolesnika, zimica i hipertermija u 1 bolesnika). U svim slučajevima bolesnici su se oporavili bez posljedica.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje odražavaju izloženost 38 bolesnika liječena velmanazom alfa u kliničkim ispitivanjima navedene su niže u tablici 1. Nuspojave su kategorizirane prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima prema MedDRA-inim kategorijama učestalosti. U svakoj kategoriji učestalosti, nuspojave su navedene u smjeru smanjujuće ozbiljnosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave zabilježene iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te spontanijh prijava u bolesnika s alfa-manozidozom liječenih velmanazom alfa

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	nositelj bakterijske bolesti	nepoznato
	endokarditis	nepoznato
	furunkul	nepoznato
	stafilokokna infekcija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost ⁽¹⁾	često
	anafilaktoidna reakcija ⁽¹⁾	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	pojačan apetit	često
	smanjen apetit	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	psihotično ponašanje	često
	početna nesanica	često
	agitacija	nepoznato
	enkopreza	nepoznato
	psihotični poremećaj	nepoznato
	nervoza	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	gubitak svijesti ⁽²⁾	često
	tremor	često
	stanje smetenosti	često
	sinkopa	često
	glavobolja	često
	omaglica	često
	ataksija	nepoznato
	poremećaj živčanog sustava	nepoznato
	somnolencija	nepoznato
Poremećaji oka	edem vjeđe	često
	nadraženost oka	često
	hiperemija oka	često
	pojačana lakrimacija	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	gluhoća	nepoznato
Srčani poremećaji	cijanoza ⁽¹⁾	često
	bradikardija	često
	popuštanje aortnog zaliska	nepoznato
	palpitacije	nepoznato
	tahikardija	nepoznato
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	nepoznato
	vaskularna fragilnost	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	epistaksa	često
	orofarigealna bol	nepoznato
	edem farinksa	nepoznato
	zviždanje u plućima	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
	povraćanje ⁽¹⁾	često
	bol u gornjem abdomenu	često
	mučnina ⁽¹⁾	često
	bol u abdomenu	često
	refluksni gastritis	često
	odinofagija	nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija ⁽¹⁾	često
	hiperhidroza ⁽¹⁾	često
	angioedem	nepoznato
	eritem	nepoznato
	osip	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	često
	bol u ekstremitetu	često
	ukočenost zglobova	često
	mialgija	često
	bol u leđima	često
	oticanje zglobova	nepoznato
	toplina u zglobovima	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	akutno zatajenje bubrega ⁽²⁾	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija ⁽¹⁾	vrlo često
	zimica ⁽¹⁾	često
	bol na mjestu katetera	često
	osjećaj vrućine ⁽¹⁾	često
	umor	često
	malaksalost ⁽¹⁾	često
	astenija	nepoznato
Pretrage	povećanje tjelesne težine	vrlo često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	proceduralna glavobolja	često
	reakcije povezane s infuzijom	nepoznato

⁽¹⁾ Preporučeni pojmovi koji su se smatrali reakcijama povezanim s infuzijom kako je opisano u odlomku niže.

⁽²⁾ Odabrana nuspojava opisana u odlomku niže.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom (uključujući preosjetljivost, cijanozu, mučninu, povraćanje, pireksiju, zimicu, osjećaj vrućine, malaksalost, urtikariju, anafilaktoidnu reakciju i hiperhidrozu) bile su zabilježene u 13% bolesnika (5 od 38 bolesnika) u kliničkim ispitivanjima. Sve su bile blage do umjerene težine i 2 su bile prijavljene kao ozbiljna nuspojava (vidjeti dio 5.1). Svi su se bolesnici koji su imali reakciju povezanu s infuzijom oporavili.

Akutno zatajenje bubrega

U kliničkim je ispitivanjima u jednog bolesnika nastupilo akutno zatajenje bubrega čija se povezanost s ispitivanim liječenjem smatrala mogućom. Akutno zatajenje bubrega bilo je umjerene težine i dovelo je do privremenog prekida ispitivanog liječenja te se potpuno povuklo unutar 3 mjeseca. Tijekom pojave tog događaja zabilježeno je istodobno dugotrajno liječenje visokim dozama ibuprofena.

Gubitak svijesti

U jednog bolesnika prijavljen je jedan događaj gubitka svijesti tijekom liječenja u sklopu kliničkih ispitivanja. Događaj se javio 8 dana nakon posljednje infuzije i nakon 14 mjeseci liječenja. Unatoč dugom razdoblju od zadnje infuzije i do pojave događaja, povezanost s ispitivanim lijekom nije se mogla isključiti. Bolesnik/ca se oporavio/la nakon nekoliko sekundi te je premješten/a u bolnicu, gdje je primio/la infuziju 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida te je bio/la otpušten/a nakon 6 sati promatranja. Bolesnik je nastavio sudjelovati u ispitivanju bez promjene doze. Ni tijekom kliničkih ispitivanja niti nakon stavljanja lijeka u promet nije prijavljen nijedan drugi događaj gubitka svijesti povezan s liječenjem.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 6 godina

U jednom kliničkom ispitivanju ukupno je 5 bolesnika s alfa-manozidozom, mlađih od 6 godina, primilo velmanazu alfa. Sigurnosni profil bio je sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima, uz sličnu učestalost, vrstu i težinu nuspojava.

Djeca u dobi od 6 do 17 godina

Sigurnosni profil velmanaze alfa u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala djecu i adolescente bio je sličan onome opaženom u odraslih bolesnika. Ukupno je 58% bolesnika (19 od 33) s alfa-manozidozom koji su u kliničkim ispitivanjima primali velmanazu alfa bilo u dobi od 6 do 17 godina na početku ispitivanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje velmanazom alfa. Maksimalna doza velmanaze alfa u kliničkim ispitivanjima iznosila je jednokratno primijenjenih 100 jedinica/kg (što približno odgovara 3,2 mg/kg). Tijekom infuzije ove više doze u jednog je bolesnika opažena vrućica blagog intenziteta i kratkog trajanja (5 sati). Nije provedeno nikakvo liječenje.

Za zbrinjavanje nuspojava, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi.
ATK oznaka: A16AB15.

Mehanizam djelovanja

Velmanaza alfa, djelatna tvar u lijeku Lamzede, rekombinantni je oblik ljudske alfa-manozidaze. Slijed aminokiselina u tom monomernom proteinu identičan je enzimu alfa-manozidazi, prirodno prisutnom u ljudskom organizmu.

Velmanaza alfa namijenjena je nadomještanju ili zamjeni prirodne alfa-manozidaze, enzima koji katalizira postupnu razgradnju hibridnih i kompleksnih visokomanoznih oligosaharida u lizosomu, smanjujući količinu nakupljenih oligosaharida bogatih manozom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno 33 bolesnika uključena u eksplorativna i pivotalna ispitivanja (20 muških i 13 ženskih, u dobi od 6 do 35 godina) bila su izložena velmanazi alfa u pet kliničkih ispitivanja. Dijagnoza je u bolesnika bila postavljena na temelju aktivnosti alfa-manozidaze < 10% normalne aktivnosti u leukocitima u krvi. Bolesnici s najtežim, brzo progresivnim fenotipom (uz pogoršanje unutar jedne godine i zahvaćenost središnjeg živčanog sustava) bili su isključeni. Na temelju ovih kriterija, uključeni su bili bolesnici s blagim do umjerenim oblikom bolesti, koji su pokazivali heterogenu težinu bolesti, ali su bili sposobni obaviti testove izdržljivosti i u kojih su se kliničke manifestacije i dob u kojoj je bolest nastupila jako razlikovali.

Ukupni učinci liječenja bili su procijenjeni u domenama farmakodinamike (sniženje oligosaharida u serumu), funkcionalnosti (3-minutni test uspinjanja stepenicama (engl. *three-minute stair climbing test*, 3MSCT), šestominutni test hodanja (engl. *six-minute walking test*, 6MWT) i postotak predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC)) i kvalitete života (indeks onesposobljenosti (engl. *disability index*, DI) i vizualno-analoga ljestvica za bol (engl. *visual analogue scale*, VAS) na Upitniku za procjenu zdravlja djece (engl. *childhood health assessment questionnaire*, CHAQ)).

U ispitivanju rhLAMAN-05, pivotalnom, multicetričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 na usporednim skupinama, tijekom 52 tjedna ispitivane su djelotvornost i sigurnost ponavljane primjene velmanaze alfa u dozi od 1 mg/kg koja se davala jedanput tjedno kao intravenska infuzija. Ukupno je bilo uključeno 25 bolesnika, uključujući 12 pedijatrijskih ispitanika (raspon dobi: od 6 do 17 godina; srednja vrijednost: 10,9 godina) i 13 odraslih ispitanika (raspon dobi: od 18 do 35 godina; srednja vrijednost: 24,6). Samo je jedan od tih bolesnika prije primao velmanazu alfa. Ukupno je 15 bolesnika (7 pedijatrijskih i 8 odraslih) primalo aktivno liječenje, dok je 10 bolesnika primalo placebo (5 pedijatrijskih i 5 odraslih). Rezultati (koncentracija oligosaharida u serumu, 3MSCT, 6MWT i FVC%) su prikazani u tablici 2. Dokazan je farmakodinamički učinak sa statistički značajnim sniženjem oligosaharida u serumu u usporedbi s placebom. Rezultati opaženi u bolesnika mlađih od 18 godina pokazali su poboljšanje. U bolesnika starijih od 18 godina dokazana je stabilizacija. Brojčano poboljšanje većine kliničkih mjera ishoda u odnosu na placebo (od 2% do 8%) opaženo u godinu dana promatranja moglo bi ukazivati na sposobnost velmanaze alfa da uspori napredovanje postojeće bolesti.

Tablica 2: Rezultati placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja rhLAMAN-05 (izvorni podaci: rhLAMAN-05)

	Liječenje velmanazom alfa tijekom 12 mjeseci (n=15)		Liječenje placeboom tijekom 12 mjeseci (n=10)		Velmanaza alfa naspram placeboa
Bolesnici	Srednja vrijednost stvarne početne vrijednosti (SD)	Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost	Srednja vrijednost stvarne početne vrijednosti (SD)	Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost	Razlika prilagođenih srednjih vrijednosti
Koncentracija oligosaharida u serumu (μmol/l)					
Ukupno ⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95% CI]		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62]
p-vrijednost					p< 0,001
< 18 godina ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 godina ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (stepenica/minuti)					
Ukupno ⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95% CI]		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05]
p-vrijednost					p=0,406
< 18 godina ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥ 18 godina ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	

	Liječenje velmanazom alfa tijekom 12 mjeseci (n=15)		Liječenje placeboom tijekom 12 mjeseci (n=10)		Velmanaza alfa naspram placeboa
Bolesnici	Srednja vrijednost stvarne početne vrijednosti (SD)	Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost	Srednja vrijednost stvarne početne vrijednosti (SD)	Srednja vrijednost apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost	Razlika prilagođenih srednjih vrijednosti
6MWT (metara)					
Ukupno ⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95% CI]		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46]
p-vrijednost					p=0,692
< 18 godina ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥ 18 godina ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
FVC (% predviđenog)					
Ukupno ⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95% CI]		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60]
p-vrijednost					p=0,278
< 18 godina ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥ 18 godina ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Za ukupno: prikazane su promjena prilagođene srednje vrijednosti i razlika prilagođene srednje vrijednosti procijenjene modelom ANCOVA.

⁽²⁾ Prema dobi: prikazane su srednja vrijednost bez prilagodbe i standardna devijacija (SD).

Dugoročna djelotvornost i sigurnost velmanaze alfa ispitana je mjera u ispitivanju rhLAMAN-10, nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju faze 3, u 33 ispitanika (19 pedijatrijskih i 14 odraslih, u dobi od 6 do 35 godina na početku liječenja) koji su prethodno sudjelovali u ispitivanjima velmanaze alfa. Objedinjavanjem kumulativnih baza podataka iz svih ispitivanja velmanaze alfa stvorena je integrirana baza podataka. Otkrivena su statistički značajna poboljšanja u razinama oligosaharida u serumu, 3MSCT-u, plućnoj funkciji, IgG-u u serumu te kvaliteti života u 5 dimenzija (EQ-5D-5L) tijekom vremena sve do zadnjeg opažanja (tablica 3). Učinci velmanaze alfa bili su očitiji u bolesnika mlađih od 18 godina.

Tablica 3: Promjena kliničkih mjera ishoda od početnih vrijednosti do zadnjeg opažanja u ispitivanju rhLAMAN-10 (izvorni podaci: rhLAMAN-10)

Parametar	Bolesnici n=33	Srednja vrijednost stvarne početne vrijednosti (SD)	% promjene od početne vrijednosti kod zadnjeg opažanja (SD)	p-vrijednost [95% CI]
Koncentracija oligosaharida u serumu (μmol/l)	Ukupno	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (stepenica/minuti)	Ukupno	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metara)	Ukupno	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% predviđenog)	Ukupno	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Podaci ukazuju na slabljenje povoljnih učinaka liječenja velmanazom alfa s povećanjem opterećenja bolešću i respiratornih infekcija povezanih s bolešću.

Post-hoc višeparameterska analiza bolesnika s terapijskim odgovorom govori u prilog koristi duljeg liječenja velmanazom alfa u 87,9% bolesnika s terapijskim odgovorom u najmanje 2 domene prilikom zadnjeg opažanja (tablica 4).

Tablica 4: Višeparameterska analiza bolesnika s terapijskim odgovorom: MCID⁽¹⁾ stopa odgovora prema mjerama ishoda i domenama (izvor podataka: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Domena	Kriterij	Stope odgovora		
		Ispitivanje rhLAMAN-05 n=25		Ispitivanje rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 mjeseci	Lamzede 12 mjeseci	Lamzede zadnje opažanje
Farmakodinamička	Oligosaharidi	20,0%	100%	91,0%
Odgovor u farmakodinamičkoj domeni	Oligosaharidi	20,0%	100%	91,0%
Funkcionalna	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Odgovor u funkcionalnoj domeni	Kombinirano	30,0%	60,0%	72,7%
Kvaliteta života	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
Domena kvalitete života	Kombinirano	40,0%	40,0%	66,7%
Ukupni odgovor	Tri domene	0	13,3%	45,5%
	Dvije domene	30,0%	73,3%	42,4%
	Jedna domena	30,0%	13,3%	9,1%
	Nijedna domena	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ MCID: minimalna klinički važna razlika (engl. *minimal clinically important difference*)

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 6 godina

Primjena velmanaze alfa u djece mlađe od 6 godina potkrijepljena je dokazima iz kliničkog ispitivanja rhLAMANO8.

Sveukupno, nije bilo sigurnosnih pitanja u vezi s primjenom velmanaze alfa u pedijatrijskih bolesnika s alfa-manozidozom mlađih od 6 godina. Tijekom ispitivanja, 4 od 5 bolesnika razvilo je protutijela na velmanazu alfa, dok su 3 bolesnika razvila neutralizirajuća/inhibicijska protutijela. Dva su bolesnika (oba s pozitivnim nalazima za protutijela na velmanazu alfa) imala ukupno 12 reakcija povezanih s infuzijom koje su se mogle kontrolirati i nije bilo događaja koji bi doveli do prekida ispitivanog liječenja. Dvije reakcije povezane s infuzijom procijenjene su kao ozbiljne i riješene su istog dana kad su nastale. Prije infuzije je, prema potrebi, primjenjena premedikacija kao mjera daljneg smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom. Analiza djelotvornosti pokazala je smanjenje koncentracije oligosaharida u serumu, povećanje razine IgG protutijela te ukazala na poboljšanje izdržljivosti i sluha. U stanju dinamičke ravnoteže nije bilo nakupljanja velmanaze alfa i rezultati sigurnosti/djelotvornosti potvrđuju da je 1 mg/kg odgovarajuća doza za pedijatrijske bolesnike (mlađe od 6 godina). Ispitivanje ukazuje da je rano liječenje velmanazom alfa djece mlađe od 6 godina korisno.

Djeca u dobnoj skupini od 6 do 17 godina

Primjena velmanaze alfa u dobnoj skupini od 6 do 17 godina potkrijepljena je dokazima iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih (19 od 33 bolesnika uključenih u eksplorativna i pivotalna ispitivanja) i odraslih bolesnika.

Odobrenje u iznimnim okolnostima

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije bilo vidljivih razlika u farmakokinetici između muških i ženskih bolesnika s bolešću alfa-manozidozom.

Apsorpcija

Lamzede se primjenjuje putem intravenske infuzije. U stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene infuzije velmanaze alfa u dozi od 1 mg/kg svakog tjedna, srednja vrijednost najveće koncentracije u plazmi bila je oko 8 µg/ml i postignuta je 1,8 sati nakon početka primjene, što odgovara srednjoj vrijednosti trajanja infuzije.

Distribucija

Kao što se i očekuje za protein ove veličine, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže bio je nizak (0,27 l/kg), pokazujući da je distribucija ograničena na plazmu. Klirens velmanaze alfa iz plazme (srednja vrijednost 6,7 ml/sat/kg) sukladan je brzom preuzimanju velmanaze alfa u stanice preko manoznih receptora.

Biotransformacija

Predviđa se da je metabolički put velmanaze alfa sličan putu drugih proteina koji su prirodno prisutni u organizmu, a koji se razgrađuju na male peptide te, naposljetku, na aminokiseline.

Eliminacija

Nakon završetka infuzije, koncentracije velmanaze alfa u plazmi opadale su na bifazičan način uz srednju vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije od oko 30 sati.

Linearnost/nelinearnost

Velmanaza alfa pokazala je linearan farmakokinetički profil (tj. prvog reda), a $C_{\max}$ i AUC povećavali su se proporcionalno dozi u rasponu doza od 0,8 do 3,2 mg/kg (što odgovara 25, odnosno 100 jedinica/kg).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Velmanaza alfa je protein te se predviđa da se metabolički razgrađuje na aminokiseline. Proteini veći od 50 000 Da, kao što je velmanaza alfa, ne eliminiraju se putem bubrega. Posljedično tome, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre i bubrega utjecati na farmakokinetiku velmanaze alfa.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Budući da u Europi nema identificiranih bolesnika starijih od 41 godinu, ne očekuje se relevantna primjena u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci u pedijatrijskih bolesnika odgovaraju onima u odrasloj populaciji. Osobito podaci o izostanku nakupljanja velmanaze alfa u stanju dinamičke ravnoteže, kao i podaci o sigurnosti/djelotvornosti, potvrđuju da je doza od 1 mg/kg odgovarajuća i za bolesnike mlađe od 6 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, juvenilne toksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
manitol (E 421)
glicin

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rekonstituirana otopina za infuziju

Dokazano je da je lijek u primjeni kemijski i fizikalno stabilan 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C. S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme proteklo do primjene i uvjeti čuvanja rekonstituiranog lijeka za to vrijeme odgovornost su korisnika i to obično ne bi smjelo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 10 ml (staklo tipa I) s čepom od bromobutilne gume, aluminijskim prstenom i polipropilenskim zatvaračem.

Jedna bočica sadrži 10 mg velmanaze alfa.

Veličine pakiranja od 1, 5 ili 10 bočica u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lamzede se mora rekonstituirati i namijenjen je samo za primjenu intravenskom infuzijom.

Jedna bočica je samo za jednokratnu primjenu.

Upute za rekonstituciju i primjenu

Lamzede mora rekonstituirati i primijeniti zdravstveni radnik.

Tijekom pripreme se mora primijeniti aseptični postupak. Tijekom pripreme se ne smiju koristiti igle s filtrom.

- a) Broj bočica koje će biti upotrijebljene treba izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Preporučena doza od 1 mg/kg određuje se pomoću sljedećeg izračuna:
- Tjelesna težina bolesnika (kg) × doza (mg/kg) = doza za bolesnika (u mg)
 - Doza za bolesnika (u mg) podijeljena s 10 mg/bočica (sadržaj jedne bočice) = broj bočica za rekonstituciju. Ako se izračunom ne dobije cijeli broj bočica, potrebno ga je zaokružiti na sljedeći cijeli broj.
 - Potrebno broj bočica mora se izvaditi iz hladnjaka približno 30 minuta prije rekonstitucije. Prije rekonstitucije bočice moraju postići sobnu temperaturu (između 15°C i 25°C).

Sadržaj svake bočice rekonstituira se polaganim ubrizgavanjem 5 ml vode za injekcije uz unutarnju stijenku svake bočice. Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 2 mg velmanaze alfa. Treba se primijeniti samo volumen koji odgovara preporučenoj dozi.

Primjer:

- Tjelesna težina bolesnika (44 kg) × doza (1 mg/kg) = doza za bolesnika (44 mg)
- 44 mg podijeljeno s 10 mg/bočica = 4,4 bočice; stoga je potrebno rekonstituirati sadržaj 5 bočica.
- Od ukupnog rekonstituiranog volumena treba primijeniti samo 22 ml (što odgovara 44 mg).

- b) Prašak se rekonstituira u bočici tako da se voda za injekcije sporo dodaje, kap po kap, niz unutrašnju stijenku bočice, a ne izravno u liofilizirani prašak. Potrebno je izbjegavati snažno ubrizgavanje vode za injekcije iz štrcaljke u prašak kako bi se smanjilo stvaranje pjene. Bočice s rekonstituiranim sadržajem moraju stajati na stolu oko 5-10 minuta. Nakon toga, svaku bočicu treba nagnuti i lagano kotrljati tijekom 15-20 sekundi da bi se olakšao proces otapanja. Bočicu se ne smije preokretati, mućkati ili tresti.
- c) Nakon rekonstitucije otopinu odmah treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Otopina mora biti bistra i **ne smije se primijeniti ako se opaze neprozirne čestice ili je otopina promijenila boju**. Zbog prirode ovog lijeka, rekonstituirana otopina može ponekad sadržavati nešto proteinskih čestica u obliku tankih bijelih niti ili prozirnih vlakana koje će ukloniti ugrađeni filter tijekom infuzije (vidjeti točku e).
- d) Rekonstituiranu otopinu treba polako i oprezno izvući iz svake bočice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene u štrcaljki. Ako je volumen otopine veći od kapaciteta štrcaljke, potrebno je pripremiti potreban broj štrcaljki kako bi se štrcaljka mogla brzo zamijeniti tijekom infuzije.
- e) Rekonstituiranu otopinu treba primijeniti pomoću kompleta za infuziju opremljenog pumpom i ugrađenim filterom veličine pora od 0,22 µm i niske sposobnosti vezanja proteina. Ukupni volumen infuzije određuje se prema tjelesnoj težini bolesnika i treba ga primijeniti tijekom najmanje 50 minuta. Preporučuje se primijeniti uvijek isto razrjeđenje (2 mg/ml). Za bolesnike tjelesne težine manje od 18 kg koji primaju manje od 9 ml rekonstituirane otopine, potrebno je izračunati brzinu infuzije tako da infuzija traje ≥ 50 minuta. Najveća brzina infuzije je 25 ml/sat (vidjeti dio 4.2). Trajanje infuzije može se izračunati iz sljedeće tablice:

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (ml)	Najveća brzina infuzije (ml/sat)	Najkraće trajanje infuzije (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

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (ml)	Najveća brzina infuzije (ml/sat)	Najkraće trajanje infuzije (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

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (ml)	Najveća brzina infuzije (ml/sat)	Najkraće trajanje infuzije (min)
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

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (ml)	Najveća brzina infuzije (ml/sat)	Najkraće trajanje infuzije (min)
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) Kad se isprazni i zadnja štrcaljka, štrcaljka za doziranje zamijeni se štrcaljkom od 20 ml napunjenom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekcije. Volumen od 10 ml otopine natrijevog klorida treba primijeniti kroz infuzijski sustav kako bi se bolesniku infundirao dio lijeka Lamzede koji je preostao u infuzijskom setu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije nego što se lijek Lamzede počne primjenjivati u kućnom okruženju u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući sredstva komunikacije, oblike distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Lamzede stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Lamzede dobiju sljedeći edukacijski paket koji sadrži „Vodič za zdravstvene radnike koji liječe bolesnike s alfa-manozidozom (Vodič za zdravstvene radnike)“.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike:

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike sadrže sljedeće elemente:

- Vodič za zdravstvene radnike
- Sažetak opisa svojstava lijeka

Vodič za zdravstvene radnike:

Kako bi se minimizirao rizik od reakcija preosjetljivosti i medikacijskih pogrešaka kod primjene infuzije u kućnom okruženju, vodič za zdravstvene radnike sadrži sljedeće ključne informacije o sigurnosti primjene, kao potporu zdravstvenim radnicima (koji propisuju i/ili primjenjuju lijek Lamzede) u liječenju bolesnika koji primaju lijek Lamzede u kućnom okruženju:

Informacije za zdravstvene radnike koji propisuju LAMZEDE:

- Informacije o riziku od medikacijskih pogrešaka potencijalno povezanih s primjenom lijeka Lamzede u kućnom okruženju,
- Kriteriji za utvrđivanje je li primjena infuzije kod kuće prikladna za pojedinog bolesnika,
- Informacija da je potrebno osigurati materijal za bolesnike svim bolesnicima koji primaju infuzije lijeka Lamzede kod kuće.

Informacije za zdravstvene radnike koji primjenjuju LAMZEDE:

- Informacije o riziku od medikacijskih pogrešaka potencijalno povezanih s primjenom lijeka Lamzede u kućnom okruženju, s naglaskom na postupke koje treba poduzeti kako bi se spriječile medikacijske pogreške koje se mogu dogoditi kod primjene u kućnom okruženju,
- Informacije o riziku od reakcija preosjetljivosti uključujući znakove i simptome preosjetljivosti i preporučene postupke kod pojave simptoma,
- Informacije o pripremi i primjeni infuzije lijeka Lamzede
- Informacija da je potrebno osigurati materijal za bolesnike svim bolesnicima koji primaju infuzije lijeka Lamzede kod kuće.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se prikupili dugoročni podaci o učinkovitosti i sigurnosti liječenja lijekom Lamzede te opisala cijela populacija s alfa-manozidozom, uključujući raznolikost kliničkih manifestacija, progresije i prirodnog tijeka bolesti, od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet traži se da podnese rezultate ispitivanja temeljene na odgovarajućem izvoru podataka uzetih iz registra bolesnika s alfa-manozidozom.	Godišnja izvješća podnose se kao dio godišnje ponovne procjene

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lamzede 10 mg prašak za otopinu za infuziju
velmanaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 10 mg velmanaze alfa.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 2 mg velmanaze alfa (10 mg / 5 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
manitol
glicin
Za daljnje informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
1 bočica
5 bočica
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenski.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti na hladnom.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, rekonstituiranu otopinu potrebno je čuvati u hladnjaku ne dulje od 24 sata.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lamzede 10 mg prašak za otopinu za infuziju
velmanaza alfa
Intravenski.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lamzede 10 mg prašak za otopinu za infuziju velmanaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lamzede i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Lamzede
3. Kako primjenjivati Lamzede
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lamzede
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lamzede i za što se koristi

Lamzede sadrži djelatnu tvar velmanazu alfa, koja pripada skupini lijekova pod nazivom enzimska nadomjesna terapija. Primjenjuje se za liječenje bolesnika s blagom do umjerenom alfa-manozidozom. Daje se za liječenje simptoma bolesti koji nisu neurološke naravi.

Bolest alfa-manozidoza rijetki je genetski poremećaj uzrokovan nedostatkom enzima koji se naziva alfa-manozidaza, a koji je potreban za razgradnju određenih vrsta šećera (koji se nazivaju „oligosaharidi bogati manozom“) u tijelu. Kada taj enzim nedostaje ili ne radi pravilno, ova se vrsta šećera nakuplja u stanicama i uzrokuje znakove i simptome bolesti. Obično se bolest očituje prepoznatljivim crtama lica, mentalnom retardacijom, otežanom kontrolom pokreta, poteškoćama sa sluhom i govorom, učestalim infekcijama, problemima s kostima, boli u mišićima i slabošću.

Svrha velmanaze alfa je nadomještanje nedostatka tog enzima u bolesnika s alfa-manozidozom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Lamzede

Nemojte primjenjivati Lamzede

- ako ste alergični na velmanazu alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Lamzede.

Uz primjenu lijeka Lamzede mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti. Te se reakcije obično javljaju tijekom ili ubrzo nakon infuzije i mogu se javiti s nekoliko simptoma, kao što su lokalizirane ili difuzne reakcije na koži, simptomi u probavnom sustavu ili oticanje grla, lica, usana ili jezika (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“). Ako su reakcije preosjetljivosti teške, preporučuje se odmah prekinuti primjenu lijeka Lamzede i slijediti važeće medicinske standarde za liječenje hitnog stanja.

Manje teške reakcije preosjetljivosti mogu se zbrinuti privremenim prekidom infuzije ili usporavanjem brzine infuzije; liječnik može razmotriti primjenu lijekova za liječenje alergija.

Ako se liječite lijekom Lamzede, možete osjetiti nuspojave tijekom ili neposredno nakon infuzije (dripa) kojom se daje lijek (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“). To se naziva **reakcija povezana s infuzijom** i ponekad može biti teška.

- Vaš liječnik može odlučiti ostaviti Vas pod nadzorom jedan sat nakon infuzije ili dulje radi reakcija povezanih s infuzijom.
- Reakcije povezane s infuzijom uključuju omaglicu, glavobolju, mučninu, nizak krvni tlak, umor i vrućicu. Ako osjetite reakciju povezanu s infuzijom, **odmah morate obavijestiti svog liječnika**.
- Ako imate reakciju povezanu s infuzijom, mogu Vam dati dodatne lijekove za liječenje ili sprječavanje budućih reakcija. Ti lijekovi mogu uključivati lijekove za liječenje alergija (antihistaminike), lijekove za liječenje vrućice (antipiretike) i lijekove za kontrolu upale (kortikosteroide).
- Ako je reakcija povezana s infuzijom teška, liječnik će odmah zaustaviti infuziju i početi Vam davati odgovarajuću terapiju lijekovima.
- Ako su reakcije povezane s infuzijom teške i/ili se izgubio učinak lijeka, liječnik će provesti krvnu pretragu kako bi provjerio jesu li prisutna protutijela koja bi mogla utjecati na ishod liječenja.
- Većinu vremena i dalje možete primati Lamzede, čak i ako razvijete reakciju povezanu s infuzijom.

Protutijela mogu igrati ulogu u nastanku reakcija preosjetljivosti i reakcija povezanih s infuzijom koje su uočene uz primjenu lijeka Lamzede. Iako su se u 24 % bolesnika tijekom kliničkog razvoja lijeka Lamzede razvila protutijela, nije pronađena jasna korelacija između titrova protutijela i smanjenja djelotvornosti ili pojave reakcija preosjetljivosti.

Drugi lijekovi i Lamzede

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati **ovaj lijek** tijekom trudnoće, **osim** ako Vam liječnik ne kaže da je to neophodno. Liječnik će o tome razgovarati s Vama.

Nije poznato prelazi li velmanaza alfa u majčino mlijeko. Lamzede se može primjenjivati tijekom dojenja jer dojeno dijete neće apsorbirati velmanazu alfa.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lamzede ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Lamzede sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Lamzede

Ovaj se lijek smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju alfa-manozidoze ili drugih sličnih bolesti i smije ga davati samo zdravstveni radnik.

Lamzede se primjenjuje samo pod nadzorom liječnika educiranog za liječenje bolesti alfa-manozidoze. Vaš liječnik Vam može savjetovati liječenje kod kuće pod uvjetom da zadovoljavate određene kriterije. Molimo obratite se svom liječniku ako želite provoditi liječenje kod kuće.

Doza

Preporučena doza lijeka Lamzede je 1 mg/kg tjelesne težine, primijenjena jedanput svakog tjedna.

Primjena u djece i adolescenata

Lamzede se može davati djeci i adolescentima u istoj dozi i jednakom učestalosti kao i u odraslih.

Primjena

Lamzede se isporučuje u bočici kao prašak za infuziju koji će se prije davanja pripremiti s vodom za injekcije.

Kad bude pripremljen, lijek će se dati infuzijskom pumpom (dripom) u venu u trajanju od najmanje 50 minuta pod nadzorom liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava nastane tijekom ili neposredno nakon infuzije („reakcija povezana s infuzijom“, pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“).

Dok se liječite lijekom Lamzede, možete imati neke od sljedećih reakcija:

Ozbiljne nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- gubitak svijesti (nesvjestica, kojoj mogu prethoditi omaglica, ošamućenost ili smetenost)
- akutno zatajenje bubrega (problemi s bubrezima koji se mogu prepoznati po zadržavanju tekućine, oticanju nogu, gležnjeva ili stopala, omamljenosti, nedostatku zraka ili umoru)
- preosjetljivost i ozbiljna alergijska reakcija (simptomi uključuju lokaliziran ili proširen svrbež kože, omaglicu, otežano disanje, bol u prsnoj koži, zimica, vrućica, probavne simptome kao što su mučnina, povraćanje, proljev ili bol u crijevima, oticanje grla, lica, usana ili jezika).

Ako imate bilo koju nuspojavu poput ovih, odmah obavijestite svog liječnika.

Ostale nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- povećanje tjelesne težine
- vrućica/povišena tjelesna temperatura

Česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- usporeni otkucaji srca (bradikardija)
- plava koža i usnice (cijanoza)
- psihotično ponašanje (duševna bolest s halucinacijama, poteškoćama s jasnim razmišljanjem i razumijevanjem stvarnosti, tjeskobom), početno otežano spavanje
- smeteno stanje, nesvjestica, drhtanje, omaglica, glavobolja
- bol u crijevima (trbuha), nadražena želuca uzrokovana želučanom kiselinom (refluksni gastritis), mučnina, povraćanje
- bol na mjestu davanja infuzije, zimica, osjećaj vrućine, malaksalost, umor
- kožni osipi (koprivnjača), pojačano znojenje (hiperhidroza)
- krvarenje iz nosa
- bol u zglobovima, bol u leđima, ukočenost zglobova, bol u mišićima, bol u udovima (šakama, stopalima)

- nadraženosć oka, oticanje vjeđa (edem vjeđa), crvenilo oka
- pojačan apetit.

Nuspojave – **nepoznate učestalosti** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- infekcija unutarnje stijenke ovojnice oko srca (endokarditis)
- gnojni čir (furunkul)
- infekcija uzrokovana bakterijom koja se naziva stafilokok
- smanjen apetit
- uznemirenost, inkontinencija stolice, nervoza
- nemogućnost koordinacije mišićnih pokreta
- izrazita pospanost
- pojačano suženje
- gluhoća
- popuštanje aortnog zaliska (stanje u kojem se aortni zalistak ne zatvara čvrsto)
- ubrzani otkucaji srca
- nizak krvni tlak
- lako pucanje krvnih žila (vaskularna fragilnost)
- bol u ustima i ždrijelu
- zviždanje u plućima
- bolno gutanje
- crvenilo na koži
- oticanje zglobova, toplina u zglobovima
- slabost

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lamzede

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, rekonstituiranu otopinu može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da rekonstituirana otopina sadrži **neprozirne čestice ili je promijenila boju**.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lamzede sadrži

- Djelatna tvar je velmanaza alfa.
Jedna bočica sadrži 10 mg velmanaze alfa.
Nakon rekonstitucije, jedan ml otopine sadrži 2 mg velmanaze alfa (10 mg / 5 ml).

- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (pogledajte dio 2 „Lamzede sadrži natrij“), manitol (E 421) i glicin.

Kako Lamzede izgleda i sadržaj pakiranja

Lamzede je bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za infuziju, koji se isporučuje u staklenoj bočici. Jedna kutija sadrži 1, 5 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvođač

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

España

Chiesi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 494 8000

Polska

Chiesi Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 620 1421

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Lamzede se mora rekonstituirati i namijenjen je samo za intravensku primjenu.
Jedna bočica je samo za jednokratnu primjenu.

Upute za rekonstituciju i primjenu

Lamzede mora rekonstituirati i primijeniti zdravstveni radnik.

Tijekom pripreme se mora primijeniti aseptični postupak. Tijekom pripreme se ne smiju koristiti igle s filtrom.

- a) Broj bočica koje će biti upotrijebljene treba izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika. Preporučena doza od 1 mg/kg određuje se pomoću sljedećeg izračuna:
- Tjelesna težina bolesnika (kg) $\times$ doza (mg/kg) = doza za bolesnika (u mg)
 - Doza za bolesnika (u mg) podijeljena s 10 mg/bočica (sadržaj jedne bočice) = broj bočica za rekonstituciju. Ako se izračunom ne dobije cijeli broj bočica, potrebno ga je zaokružiti na sljedeći cijeli broj.
 - Potrebno broj bočica mora se izvaditi iz hladnjaka približno 30 minuta prije rekonstitucije. Prije rekonstitucije bočice moraju postići sobnu temperaturu (između 15°C i 25°C).

Sadržaj svake bočice rekonstituira se polaganim ubrizgavanjem 5 ml vode za injekcije uz unutarnju stijenku svake bočice. Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 2 mg velmanaze alfa. Treba se primijeniti samo volumen koji odgovara preporučenoj dozi.

Primjer:

- Tjelesna težina bolesnika (44 kg) $\times$ doza (1 mg/kg) = doza za bolesnika (44 mg)
 - 44 mg podijeljeno s 10 mg/bočica = 4,4 bočice; stoga je potrebno rekonstituirati sadržaj 5 bočica.
 - Od ukupnog rekonstituiranog volumena treba primijeniti samo 22 ml (što odgovara 44 mg).
- b) Prašak se rekonstituira u bočici tako da se voda za injekcije sporo dodaje, kap po kap, niz unutrašnju stijenku bočice, a ne izravno u liofilizirani prašak. Potrebno je izbjegavati snažno ubrizgavanje vode za injekcije iz štrcaljke u prašak kako bi se smanjilo stvaranje pjene. Bočice s rekonstituiranim sadržajem moraju stajati na stolu oko 5-10 minuta. Nakon toga, svaku bočicu treba nagnuti i lagano kotrljati tijekom 15-20 sekundi da bi se olakšao proces otapanja. Bočicu se ne smije preokretati, mućkati ili tresti.
- c) Nakon rekonstitucije otopinu odmah treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Otopina mora biti bistra i **ne smije se primijeniti ako se opaze neprozirne čestice ili je otopina promijenila boju**. Zbog prirode ovog lijeka, rekonstituirana otopina može ponekad sadržavati nešto proteinskih čestica u obliku tankih bijelih niti ili prozirnih vlakana koje će ukloniti ugrađeni filter tijekom infuzije (vidjeti točku e).
- d) Rekonstituiranu otopinu treba polako i oprezno izvući iz svake bočice kako bi se izbjeglo stvaranje pjene u štrcaljki. Ako je volumen otopine veći od kapaciteta štrcaljke, potrebno je pripremiti potreban broj štrcaljki kako bi se štrcaljka mogla brzo zamijeniti tijekom infuzije.
- e) Rekonstituiranu otopinu treba primijeniti pomoću kompleta za infuziju opremljenog pumpom i ugrađenim filterom veličine pora od 0,22 μ m i niske sposobnosti vezanja proteina. Ukupni volumen infuzije određuje se prema tjelesnoj težini bolesnika i treba ga primijeniti tijekom najmanje 50 minuta. Preporučuje se primijeniti uvijek isto razrjeđenje (2 mg/ml). Za bolesnike tjelesne težine manje od 18 kg koji primaju manje od 9 ml rekonstituirane otopine, potrebno je izračunati brzinu infuzije tako da infuzija traje $\geq$ 50 minuta. Najveća brzina infuzije je 25 ml/sat. Trajanje infuzije može se izračunati iz sljedeće tablice:

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (ml)	Najveća brzina infuzije (ml/sat)	Najkraće trajanje infuzije (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

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (ml)	Najveća brzina infuzije (ml/sat)	Najkraće trajanje infuzije (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

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (ml)	Najveća brzina infuzije (ml/sat)	Najkraće trajanje infuzije (min)
52	26	25	62

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Doza (ml)	Najveća brzina infuzije (ml/sat)	Najkraće trajanje infuzije (min)
---------------------------------------	------------------	---	---

- f) Kad se isprazni i zadnja štrcaljka, štrcaljka za doziranje zamijeni se štrcaljkom od 20 ml napunjenom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekcije. Volumen od 10 ml otopine natrijevog klorida treba primijeniti kroz infuzijski sustav kako bi se bolesniku infundirao dio lijeka Lamzede koji je preostao u infuzijskom setu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.