

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lamzede 10 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 10 mg velmanazės alfa*.

Viename paruošto tirpalo ml yra 2 mg velmanazės alfa (10 mg/5 ml).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

*Velmanazė alfa gaminama žinduolių (kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK)) ląstelėse, naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui

Balti arba balkšvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pakaitinė fermentų terapija neneurologiniams simptomams gydyti pacientams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo alfa manozidoze. Žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi prižiūrėti gydytojas, turintis alfa manozidoze sergančių pacientų gydymo arba kitų pakaitinių fermentų terapijų (PFT) taikymo lizosominei kaupimo ligai gydyti patirties. Lamzede turi skirti sveikatos priežiūros specialistas, mokantis taikyti PFT ir teikti skubią medicinos pagalbą.

Dozavimas

Rekomenduojamas dozavimo režimas yra po 1 mg/kg kūno svorio, kartą per savaitę skiriant kontroliuojamo greičio infuziją į veną.

Reikia periodiškai įvertinti gydymo velmanaze alfa poveikį ir apsvarstyti, ar nereikia nutraukti gydymo tais atvejais, kai nematyti aiškos naudos.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Duomenų nėra, vartojimas senyviems pacientams neaprašytas.

Inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijai dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Skirta tik leisti į veną infuzijos būdu.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija

Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus. Jeigu jame yra nepermatomų dalelių arba pakito tirpalo spalva, tirpalo vartoti negalima (žr. 6.6 skyrių).

Paruoštą Lamzede tirpalą reikia vartoti naudojant infuzinę sistemą, kurioje yra siurblys ir įtaisytasis mažo jungimosi su baltymais 0,22 µm filtras. Infuzijos trukmę reikia apskaičiuoti individualiai, atsižvelgiant į didžiausią 25 ml/val. infuzijos greitį baltymo kiekiui kontroliuoti. Infuzijos trukmė turi būti ne mažesnė kaip 50 minučių. Kai gydytojo nuomone kliniškai tinkama, pvz., gydymo pradžioje arba jei anksčiau buvo su infuzija susijusių reakcijų (SISR), gali būti skiriama mažesnio greičio infuzija.

Kaip skaičiuoti infuzijos greitį ir infuzijos laiką pagal kūno svorį, žr. lentelėje 6.6 skyriuje.

Atsižvelgiant į klinikinę būklę ir remiantis gydytojo nuomone, mažiausiai valandą po infuzijos reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia SISR. Daugiau nurodymų pateikiama 4.4 skyriuje.

Namuose atliekama infuzija

Pacientams, kurie gerai toleruoja infuzijas, gali būti apsvarstyta galimybė atlikti Lamzede infuziją namie. Dėl infuzijų pacientui atlikimo namie turi būti nuspręsta po to, kai šią galimybę įvertins ir rekomenduos gydymą prižiūrintis gydytojas. Pacientams, kuriems infuzijų namie metu pasireiškia su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas arba anafilaksines reakcijas, reikia nedelsiant **sumažinti infuzijos greitį** arba **sustabdyti infuziją**, atsižvelgiant į reakcijos sunkumą, ir kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą. Atliekant infuzijas namie reikia taikyti tą pačią dozę ir infuzijos greitį kaip atliekant infuzijas ligoninėje, juos galima keisti tik prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui ir gydymą prižiūrinčiam gydytojui.

Prieš pradėdant atlikti infuzijas namų sąlygomis, gydymą prižiūrintis gydytojas ir (arba) slaugytojas turi tinkamai apmokyti pacientą ir (arba) globėją.

4.3 Kontraindikacijos

Sunki alerginė reakcija į veikliąją arba bet kurią 6.1 skyriuje nurodytą pagalbinę medžiagą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrieji vartojimo sumetimai

Kadangi laikui bėgant daugėja besikaupiančių organų-taikinių pažeidimų, gydant sunkiau pašalinti pažeidimus arba pasiekti pagerėjimo. Velmanazė alfa, kaip ir kiti pakeičiamosios fermentų terapijos vaistiniai preparatai, nepereina hemoencefalinio barjero. Gydymą prižiūrintis gydytojas turi atsižvelgti į tai, kad velmanazės alfa vartojimas neveikia negrįžtamų komplikacijų (t. y., kaulų deformacijų, dauginės dizostozės, neurologinių simptomų ir sutrikusių pažinimo funkcijų).

Padidėjęs jautrumas

Klinikinių tyrimų metu pacientams nustatyta padidėjusio jautrumo reakcijų. Vartojant velmanazę alfa, turi būti lengvai prieinama tinkama medicinos pagalba. Jeigu pasireiškė sunkios alerginės arba anafilaksijos tipo reakcijos, rekomenduojama nedelsiant nutraukti velmanazės alfa vartojimą ir laikytis esamų medicinos standartų, taikomų neatidėliotinai medicinos pagalbai teikti.

Su infuzija susijusi reakcija

Velmanazės alfa vartojimas gali sukelti SISR, įskaitant anafilaktoidinę reakciją (žr. 4.8 skyrių). Velmanazės alfa klinikinių tyrimų metu nustatytoms SISR buvo būdinga staigi simptomų pradžia, jos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

SISR gydymas turi būti parenkamas pagal reakcijos sunkumą ir tai gali būti infuzijos greičio mažinimas, gydymas vaistiniais preparatais, pvz., antihistamininiais vaistiniais preparatais, antipiretikais ir (arba) kortikosteroidais, ir (arba) gydymo nutraukimas bei tęsimas pailginus infuzijos laiką. Kai anksčiau buvo reikalingas simptominis gydymas, vėlesnių reakcijų gali padėti išvengti išankstinis gydymas (premedikacija) antihistamininiais vaistiniais preparatais ir (arba) kortikosteroidais. Klinikinių tyrimų metu prieš velmanazės alfa infuziją premedikacija daugumai pacientų įprastai nebuvo skiriama.

Jeigu infuzijos metu arba iš karto po jos pasireiškė simptomų, pvz., angioneurozinė edema (liežuvio arba gerklės tinimas), viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija arba kraujospūdžio sumažėjimas, galima įtarti anafilaksiją arba anafilaktoidinę reakciją. Tokiu atveju tinkamu laikomas gydymas antihistamininiais vaistiniais preparatais arba kortikosteroidais. Sunkiausiais atvejais reikia laikytis esamų neatidėliotino gydymo medicinos standartų.

Remiantis gydymą prižiūrinčio gydytojo nuomone, valandą arba ilgiau po infuzijos reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia SISR.

Imunogeninis poveikis

Su gydymu susijusiose reakcijose, nustatytose vartojant velmanazę alfa, gali dalyvauti antikūnai. Jei atsirado sunkių SISR arba gydymo poveikis yra nepakankamas arba jis nepasireiškia, siekiant geriau įvertinti šį ryšį, reikia iširti, ar pacientų organizme nėra antikūnų prieš velmanazę alfa. Jeigu PFT metu paciento būklė pablogėjo, reikia apsvastyti, ar nereikia nutraukti gydymo.

Gali pasireikšti imunogeninis poveikis.

Atliekant žvalgomojusius ir pagrindinius klinikinius tyrimus bet kuriuo gydymo metu 8 iš 33 pacientų (24 %) atsirado IgG klasės antikūnų prieš velmanazę alfa.

Atliekant vaikų klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 6 metų pacientai, 4 iš 5 pacientų (80 %) atsirado IgG klasės antikūnų prieš velmanazę alfa. Šio tyrimo metu imunogeninio poveikio tyrimas buvo atliekamas taikant kitą ir jautresnį metodą, todėl pacientams dažniau atsirado IgG klasės antikūnų prieš velmanazę alfa, bet šio dažnio negalima lyginti su ankstesnių tyrimų duomenimis.

Aiškiausio ryšio tarp antikūnų titrų (IgG klasės antikūnų prieš velmanazę alfa kiekio) ir veiksmingumo sumažėjimo arba anafilaksijos ar kitų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo nenustatyta.

Nustatyta, kad antikūnų atsiradimas klinikinio veiksmingumo ar saugumo neveikia.

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie velmanazės alfa vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Kadangi velmanazė alfa skirta alfa manozidazės aktyvumui normalizuoti alfa manozidoze sergantiems pacientams, Lamzede nėštumo metu vartoti nerekomenduojama, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti velmanaze alfa.

Žindymas

Nežinoma, ar velmanazė alfa arba jos metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Vis dėlto manoma, kad žindomam kūdikiui nurijus velmanazės alfa turinčio pieno, šios medžiagos absorbcija yra minimali, todėl nepageidaujamas poveikis nėra tikėtinas. Lamzede gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie velmanazės alfa poveikį vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lamzede gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo padidėjęs svoris (15 %), SISR (13 %), viduriavimas (10 %), galvos skausmas (7 %), artralgija (7 %), padidėjęs apetitas (5 %) ir skausmas galūnėse (5 %).

Dauguma šių nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios. 3 pacientams nustatytosios SISR buvo padidėjęs jautrumas ir 1 pacientui – anafilaktoidinė reakcija. Šios reakcijos pagal intensyvumą buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Iš viso nustatytos 4 sunkios nepageidaujamos reakcijos (sąmonės netekimas 1 pacientui, ūminis inkstų nepakankamumas 1 pacientui, šaltkrėtis ir hipertermija 1 pacientui). Visais atvejais pacientai pasveiko be pasekmių.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos, siejamos su vaistinio preparato poveikiu 38 pacientams, gydytiems velmanaze alfa, yra išvardytos toliau pateiktoje 1 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir pirmaeilį terminą naudojant MedDRA dažnio apibrėžimus. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo eilės tvarka. Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos velmanaze alfa gydomiems pacientams, kuriems yra alfa manozidozė, registruotos remiantis klinikinių tyrimų, poregistracinio laikotarpio saugumo tyrimų ir savanoriškų pranešimų duomenimis

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Bakterinės ligos nešiotojas	Dažnis nežinomas
	Endokarditas	Dažnis nežinomas
	Furunkulas	Dažnis nežinomas
	Stafilekokinė infekcija	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas ⁽¹⁾	Dažnas
	Anafilaktoidinė reakcija ⁽¹⁾	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Padidėjęs apetitas	Dažnas
	Sumažėjęs apetitas	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Psichozinė elgsena	Dažnas
	Sutrikęs užmigimas	Dažnas
	Ažitacija	Dažnis nežinomas
	Enkoprezė	Dažnis nežinomas
	Psichozinis sutrikimas	Dažnis nežinomas
	Nervingumas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Samonės netekimas ⁽²⁾	Dažnas
	Tremoras	Dažnas
	Sumišimo būseną	Dažnas
	Apalpimas	Dažnas
	Galvos skausmas	Dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
	Ataksija	Dažnis nežinomas
	Nervų sistemos sutrikimas	Dažnis nežinomas
	Mieguistumas	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai	Akies voko edema	Dažnas
	Akies dirginimas	Dažnas
	Akies hiperemija	Dažnas
	Sustiprėjęs ašarojimas	Dažnis nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Apkurtimas	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai	Cianozė ⁽¹⁾	Dažnas
	Bradikardija	Dažnas
	Aortos vožtuvo nesandarumas	Dažnis nežinomas
	Palpitacijos	Dažnis nežinomas
	Tachikardija	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija	Dažnis nežinomas
	Kraujagyslių trapumas	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kraujavimas iš nosies	Dažnas
	Burnaryklės skausmas	Dažnis nežinomas
	Ryklės edema	Dažnis nežinomas
	Švokštimas	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Vėmimas ⁽¹⁾	Dažnas
	Skausmas viršutinėje pilvo dalyje	Dažnas
	Pykinimas ⁽¹⁾	Dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
	Refliuksinis gastritas	Dažnas
	Odinofagija	Dažnis nežinomas

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dilgėlinė ⁽¹⁾	Dažnas
	Hiperhidrozė ⁽¹⁾	Dažnas
	Angioneurozinė edema	Dažnis nežinomas
	Eritema	Dažnis nežinomas
	Išbėrimas	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Dažnas
	Skausmas galūnėse	Dažnas
	Sąnarių sustingimas	Dažnas
	Raumenų skausmas	Dažnas
	Nugaros skausmas	Dažnas
	Sąnarių patinimas	Dažnis nežinomas
	Sąnarių karštumas	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Ūminis inkstų nepakankamumas ⁽²⁾	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas ⁽¹⁾	Labai dažnas
	Šaltkrėtis ⁽¹⁾	Dažnas
	Skausmas kateterio vietoje	Dažnas
	Karščio pojūtis ⁽¹⁾	Dažnas
	Nuovargis	Dažnas
	Negalavimas ⁽¹⁾	Dažnas
	Astenija	Dažnis nežinomas
Tyrimai	Padidėjęs svoris	Labai dažnas
Sužalojimai, apsinaudijimai ir procedūrų komplikacijos	Galvos skausmas procedūros metu	Dažnas
	Su infuzija susijusi reakcija	Dažnis nežinomas

⁽¹⁾ Pirmaeiliai terminai, traktuojami kaip SISR, kaip aprašyta skyriuje toliau

⁽²⁾ Atrinkta nepageidaujama reakcija, kaip aprašyta skyriuje toliau

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusi reakcija

Klinikinių tyrimų metu SISR (įskaitant padidėjusį jautrumą, cianozę, pykinimą, vėmimą, karščiavimą, šaltkrėtį, karščio pojūtį, negalavimą, dilgėlinę, anafilaktoidinę reakciją ir hiperhidrozę) nustatytos 13 % pacientų (5 iš 38 pacientų). Visos SISR buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, 2 registruotos kaip sunki nepageidaujama reakcija (žr. 5.1 skyrių). Visi pacientai, kuriems pasireiškė SISR, pasveiko.

Ūminis inkstų nepakankamumas

Klinikinių tyrimų metu vienam pacientui pasireiškė ūminis inkstų nepakankamumas, laikomas galimai susijusiu su tiriamuoju gydymu. Ūminis inkstų nepakankamumas buvo vidutinio sunkumo, dėl jo reikėjo laikinai nutraukti tiriamąjį gydymą, o per 3 mėnesius šis sutrikimas visiškai praėjo. Nustatyta, kad tuo pačiu metu, kai pasireiškė reiškinys, ilgą laiką vartotos didelės ibuprofeno dozės.

Sąmonės netekimas

Klinikinių tyrimų metu vienam pacientui registruotas vienas sąmonės netekimo atvejis. Atvejis pasireiškė po 14 mėnesių gydymo, po paskutinės infuzijos praėjus 8 paroms. Nors po paskutinės infuzijos iki atvejo pasireiškimo praėjo ilgas laiko tarpas, ryšio su tiriamuoju vaistiniu preparatu atmesti negalima. Pacientas per kelias sekundes atgavo sąmonę ir buvo nugabentas į ligoninę, kur jam suleista 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio natrio chlorido tirpalo, o paskui po 6 valandų stebėjimo jis buvo išleistas iš ligoninės. Pacientas toliau dalyvavo tyrime, jam skiriant tokią pačią dozę. Kitų susijusių sąmonės netekimo atvejų klinikinių tyrimų metu arba poregistracinių laikotarpiu neregistruota.

Vaikų populiacija

Jaunesni kaip 6 metų vaikai

Klinikinio tyrimo metu iš viso 5 alfa manozidoze sergantiems pacientams, jaunesniems kaip 6 metų, buvo skiriama velmanazė alfa. Saugumo duomenys buvo panašūs į ankstesnių tyrimų, nepageidaujamų reiškinių dažnis, tipas ir sunkumas buvo panašūs.

Vaikų amžiaus grupė nuo 6 iki 17 metų

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo vaikai ir paaugliai, velmanazės alfa saugumo duomenys buvo panašūs kaip suaugusiems pacientams. Iš viso 58 % klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių alfa manozidoze sergančių pacientų, gydytų velmanaze alfa (19 iš 33), tyrimo pradžioje buvo nuo 6 iki 17 metų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Velmanazės alfa perdozavimo patirties nėra. Klinikinių tyrimų metu didžiausia velmanazės alfa dozė buvo vienkartinė 100 vienetų/kg dozė (maždaug atitinkanti 3,2 mg/kg dozę). Šios didesnės dozės infuzijos metu vienam pacientui nustatytas lengvas ir trumpalaikis (5 valandų trukmės) karščiavimas. Gydomo neskirta.

Kaip gydyti nepageidaujamą reakciją, žr. 4.4 ir 4.8 skyrius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys preparatai, fermentai.
ATC kodas – A16AB15.

Veikimo mechanizmas

Veiklioji Lamzede medžiaga velmanazė alfa yra rekombinantinė žmogaus alfa manozidazės forma. Monomerinio baltymo aminorūgščių seka yra identiška natūraliai susidarancio žmogaus fermento alfa manozidazės sekai.

Velmanazė alfa skirta papildyti arba pakeisti natūralią alfa manozidazę – fermentą, kuris katalizuoja hibridinių ir kompleksinių daug manozės turinčių oligosacharidų nuoseklų skaidymą lizosomose ir taip mažina susikaupusių daug manozės turinčių oligosacharidų kiekį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Velmanazė alfa iš viso buvo skiriama 33 pacientams, įtrauktiems į žvalgomouosius ir pagrindinius tyrimus (20 vyrų ir 13 moterų, kurių amžius buvo 6-35 metai), atliekant penkis klinikinius tyrimus. Pacientams liga buvo diagnozuojama remiantis alfa manozidazės aktyvumu, kuris buvo < 10 % normalaus aktyvumo kraujo leukocituose. Pacientai, kuriems nustatytas sunkiausias greitai progresuojantis fenotipas (pablogėjimas per vienerius metus ir apimta centrinė nervų sistema), į tyrimus įtraukti nebuvo. Remiantis šiais kriterijais, į tyrimą buvo įtraukti lengva arba vidutinio sunkumo liga sergantys pacientai, kurių sutrikimas buvo nevienodo sunkumo, kurie gebėjo atlikti ištvermės testą ir kurių ligos klinikiniai požymiai ir amžius, kuriame liga pasireiškė, labai skyrėsi.

Bendrasis gydymo poveikis buvo vertinamas pagal šias sritis: farmakodinamiką (oligosacharidų koncentracijos serume sumažėjimą), funkcinę būklę (trijų minučių lipimo laiptais testą (angl. *three-minute stair climbing test*, 3MSCT), šešių minučių ėjimo testą (angl. *six-minute walking test*, 6MWT), forsotą gyvybinę plaučių talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC; % dalį prognozuojamo rodmens) bei gyvenimo kokybę (Vaikų sveikatos vertinimo anketos (angl. *childhood health assessment questionnaire*, CHAQ) negalios indeksą (NI) ir CHAQ-VAS skausmo skalę (vizualinę analoginę skalę)).

III fazės pagrindinio daugiacentrio, dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių tyrimo rhLAMAN-05 metu buvo tiriamas velmanazės alfa, kuri 52 savaites buvo vartojama infuzijomis į veną, kas savaitę kartotinai skiriant 1 mg/kg dozes, veiksmingumas ir saugumas. Iš viso buvo įtraukti 25 pacientai, įskaitant 12 tiriamųjų vaikų (amžiaus intervalas: nuo 6 iki 17 metų; vidurkis: 10,9 metų) ir 13 suaugusių tiriamųjų (amžiaus intervalas: nuo 18 iki 35 metų; vidurkis: 24,6 metų). Visi pacientai, išskyrus vieną, anksčiau nebuvo gydyti velmanaze alfa. Iš viso 15 pacientų (7 vaikams ir 8 suaugusiesiems) taikytas gydymas veikliuoju vaistiniu preparatu ir 10 pacientų vartojo placebo (5 vaikai ir 5 suaugusieji). Rezultatai (oligosacharidų koncentracija serume, 3MSCT, 6MWT ir FVC %) pateikiami 2 lentelėje. Nustatytas farmakodinaminis poveikis su statistiškai reikšmingu oligosacharidų koncentracijos serume sumažėjimu, palyginti su placebo. Rezultatai, nustatyti jaunesniems kaip 18 metų pacientams, rodė būklės pagerėjimą. Vyresniems kaip 18 metų pacientams nustatyta stabilizacija. Per vienerius stebėjimo metus nustatytas daugumos klinikinių vertinamųjų baigčių kiekybinis pagerėjimas, palyginti su placebo (nuo 2 iki 8 %), gali rodyti velmanazės alfa gebą lėtinti esamą ligos progresavimą.

2 lentelė. Placebu kontroliuojamo klinikinio tyrimo rhLAMAN-05 rezultatai (šaltinio duomenys: rhLAMAN-05)

	Gydymas velmanaze alfa 12 mėnesių (n = 15)		Gydymas placebu 12 mėnesių (n = 10)		Velmanazė alfa, plg. su placebo
Pacientai	Pradinės faktinės vertės vidurkis (SN)	Absoliutaus pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis	Pradinės faktinės vertės vidurkis (SN)	Absoliutaus pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis	Koreguotasis vidutinis skirtumas
Oligosacharidų koncentracija serume (μmol/l)					
Iš viso ⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95 % PI] p vertė		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p < 0,001
< 18 metų ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 metų ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (žingsniai/min.)					
Iš viso ⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95 % PI] p vertė		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p = 0,406
< 18 metų ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥ 18 metų ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	

	Gydymas velmanaze alfa 12 mėnesių (n = 15)		Gydymas placebu 12 mėnesių (n = 10)		Velmanazė alfa, plg. su placebo
Pacientai	Pradinės faktinės vertės vidurkis (SN)	Absoliutaus pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis	Pradinės faktinės vertės vidurkis (SN)	Absoliutaus pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis	Koreguotasis vidutinis skirtumas
6MWT (metrai)					
Iš viso ⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95 % PI] p vertė		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p = 0,692
< 18 metų ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥ 18 metų ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
FVC (% dalis prognozuojamo rodmens)					
Iš viso ⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95 % PI] p vertė		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p = 0,278
< 18 metų ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥ 18 metų ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Iš viso: pateikiami koreguotasis vidutinis pokytis ir koreguotasis vidutinis skirtumas, įvertinti pagal ANCOVA modelį

⁽²⁾ Pagal amžių: pateikiami nekoreguotasis vidurkis ir SN.

Ilgalaikis velmanazės alfa veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami nekontroliuojamu, atviru, III fazės klinikiniu tyrimu rhLAMAN-10, kuriame dalyvavo 33 tiriamieji (19 vaikų ir 14 suaugusiųjų nuo 6 iki 35 metų amžiaus gydymo pradžioje), kurie anksčiau dalyvavo velmanazės alfa tyrimuose. Buvo sukurta integruota duomenų bazė, sujungiant sukauptas visų velmanazės alfa tyrimų duomenų bazes. Nustatytas statistiškai reikšmingas oligosacharidų koncentracijos serume, 3MSCT, plaučių funkcijos, serumo IgG ir EQ-5D-5L (Europos gyvenimo kokybės pagal 5 kriterijus skalę (angl. *euro quality of life-5 dimensions*)) rodiklių gerėjimas laike, iki pat paskutiniojo stebėjimo (3 lentelė). Velmanazės alfa poveikis buvo labiau pastebimas jaunesniems nei 18 metų pacientams.

3 lentelė. Klinikinių vertinamųjų baigčių pokytis nuo pradinio įvertinimo iki paskutiniojo stebėjimo rhLAMAN-10 tyrimo metu (šaltinio duomenys: rhLAMAN-10)

Parametras	Pacientai n = 33	Pradinės faktinės vertės vidurkis (SN)	Per paskutinį stebėjimą nustatytas % pokytis nuo pradinio įvertinimo (SN)	p vertė [95 % PI]
Oligosacharidų koncentracija serume (μmol/l)	Iš viso	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (žingsniai/min.)	Iš viso	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metrai)	Iš viso	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% dalis prognozuojamo rodmens)	Iš viso	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Duomenys rodo, kad teigiamas gydymo velmanaze alfa poveikis mažėja, sunkėjant ligai ir pasireiškiant su liga susijusioms kvėpavimo takų infekcijoms.

Post-hoc reagavusiųjų į gydymą pacientų įvairių parametrų analizė patvirtino ilgalaikio gydymo velmanaze alfa naudą 87,9 % reagavusiųjų į gydymą pacientų paskutinio stebėjimo metu mažiausiai 2 srityse (4 lentelė).

4 lentelė. Reagavusiųjų į gydymą pacientų įvairių parametrų analizė: MKSS⁽¹⁾ reagavusiųjų į gydymą pacientų rodikliai pagal vertinamąsias baigtis ir sritis (šaltinio duomenys: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Sritis	Kriterijus	Reagavusiųjų į gydymą rodikliai		
		Tyrimas rhLAMAN-05 n = 25		Tyrimas rhLAMAN-10 n = 33
		Placebas 12 mėnesių	Lamzede 12 mėnesių	Lamzede Paskutinis stebėjimas
Farmakodinamika	Oligosacharidai	20,0 %	100 %	91,0 %
Atsakas farmakodinamikos srityje	Oligosacharidai	20,0 %	100 %	91,0 %
Funkcinė būklė	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Atsakas funkcinės būklės srityje	Bendras	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Gyvenimo kokybė	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Gyvenimo kokybės sritis	Bendras	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Bendrasis atsakas	Trys sritys	0	13,3 %	45,5 %
	Dvi sritys	30,0 %	73,3 %	42,4 %
	Viena sritis	30,0 %	13,3 %	9,1 %
	Nė viena sritis	40,0 %	0	3,0 %

⁽¹⁾ MKSS: minimalus kliniškai svarbus skirtumas

Vaikų populiacija

Jaunesni kaip 6 metų vaikai

Velmanazės alfa vartojimo naudą jaunesniems kaip 6 metų vaikams patvirtina klinikinio tyrimo rhLAMAN08 duomenys.

Apskritai velmanazę alfa vartojant jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kuriems yra alfa manozidozė, saugumo pavojų nenustatyta. Tyrimo metu keturiems iš 5 pacientų atsirado antikūnų prieš velmanazę alfa, 3 pacientams atsirado neutralizuojančių / inhibuojančių antikūnų. Dviem pacientams (abiem antikūnų prieš velmanazę alfa testo rezultatas buvo teigiamas) pasireiškė iš viso 12 SISR, visos suvaldomos, dėl nei vieno reiškinių nereikėjo nutraukti tyrimo gydymo. Dvi pasireiškusios SISR buvo vertinamos kaip sunkios, jos praėjo jų atsiradimo dieną. Prireikus prieš infuziją buvo taikoma premedikacija, siekiant dar sumažinti su SISR susijusią riziką. Veiksmingumo analizė parodė sumažėjusią oligosacharidų koncentraciją serume, padidėjusią IgG koncentraciją ir galimai pagerėjusią ištvėrmę bei klausos funkciją. Velmanazės alfa kaupimosi nebuvimas pusiausvyros apykaitos sąlygomis ir saugumo / veiksmingumo rezultatai patvirtina, kad vaikams (jaunesniems kaip 6 metų) tinka 1 mg/kg dozė. Tyrimas rodo ankstyvo jaunesnių kaip 6 metų gydymo velmanaze alfa naudą.

Nuo 6 iki 17 metų vaikų amžiaus grupė

Velmanazės alfa vartojimas 6-17 metų amžiaus grupėje paremtas klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai (19 iš 33 pacientų, įtrauktų į tiriamuosius ir pagrindinius tyrimus) ir suaugę pacientai, duomenimis.

Registracija išimtinėmis sąlygomis

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aiškių farmakokinetikos skirtumų priklausomai nuo lyties alfa manozidozės liga sergantiems pacientams nebuvo.

Absorbcija

Lamzede vartojamas infuzija į veną. Po 1 mg/kg velmanazės alfa dozės infuzijos, kuri atliekama kas savaitę, pusiausvyros apykaitos sąlygomis vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje buvo maždaug 8 µg/ml, ji buvo pasiekta praėjus 1,8 valandos po infuzijos pradžios, ir tai atitinka vidutinę infuzijos trukmę.

Pasiskirstymas

Kaip ir tikėtina šio dydžio baltymui, pasiskirstymo tūris pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo mažas (0,27 l/kg); tai rodo pasiskirstymą tik plazmoje. Velmanazės alfa klirensas iš plazmos (vidurkis 6,7 ml/val./kg) atitinka greitą velmanazės alfa pasisavinimą ląstelėse per manozės receptorių.

Biotransformacija

Numatoma, kad velmanazės alfa metabolizmo būdas yra panašus į kitų natūraliai susidarantių baltymų, kurie suyra į mažus peptidus ir galiausiai į aminorūgštis.

Eliminacija

Pasibaigus infuzijai, velmanazės alfa koncentracija plazmoje dvifaziškai mažėjo, o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo apie 30 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Velmanazės alfa farmakokinetikos pobūdis buvo tiesinio pobūdžio (t. y., pirmos eilės), o C_{max} ir AUC didėjo proporcingai dozei, kai dozės buvo nuo 0,8 mg/kg iki 3,2 mg/kg (atitinka 25 ir 100 vienetų/kg).

Ypatingos populiacijos

Inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas

Velmanazė alfa yra baltymas, ir numatoma, kad jis metabolizmo metu suskaldomas į aminorūgštis. Didesni nei 50 000 Da baltymai, tokie kaip velmanazė alfa, nėra šalinami per inkstus. Todėl nėra tikėtina, kad kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas turėtų įtakos velmanazės alfa farmakokinetikai.

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Kadangi Europoje vyresni kaip 41 metų pacientai nežinomi, nėra tikėtina, kad vaistinį preparatą vartot senyvi pacientai.

Vaikų populiacija

Vaikų farmakokinetikos duomenys atitinka nustatytus suaugusiųjų populiacijai. Ypač velmanazės alfa kaupimosi nebuvimas pusiausvyros apykaitos sąlygomis ir saugumo / veiksmingumo rezultatai patvirtina, kad 1 mg/kg dozė tinka ir jaunesniems kaip 6 metų pacientams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, toksinio poveikio jaunikliams bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas dihidratas
Natrio divandenilio fosfatas dihidratas
Manitolis (E 421)
Glicinas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruoštas infuzinis tirpalas

Nustatyta, kad laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje pradėto vartoti vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka nepakitusios 24 valandas.

Vertinant mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nevartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; paprastai leidžiama laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml flakonas (I tipo stiklo) su brombutilo gumos kamščiu, aliumininio sandarikliu su nuplėšiamuoju polipropileno dangteliu.

Kiekviename flakone yra 10 mg velmanazės alfa.

Pakuočių dydžiai: 1, 5 arba 10 flakonų vienoje dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Lamzede reikia paruošti, jis skirtas tik leisti į veną infuzijos būdu.

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Ruošimo ir vartojimo instrukcija

Lamzede turi ruošti ir skirti sveikatos priežiūros specialistas.

Ruošiant reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Ruošiant negalima naudoti adatų su filtru.

- a) Reikiamą naudoti flakonų skaičių reikia apskaičiuoti pagal individualų paciento svorį.

Rekomenduojama 1 mg/kg dozė apskaičiuojama taip:

- paciento svoris (kg) $\times$ dozė (mg/kg) = paciento dozė (mg).
- Paciento dozė (mg), padalyta iš 10 mg/flakone (vieno flakono turinio) = reikiamų paruošti flakonų skaičius. Jeigu apskaičiuotas flakonų skaičius nėra sveikas skaičius, jį reikia suapvalinti iki artimiausio didesnio skaičiaus.
- Likus maždaug 30 minučių iki ruošimo, reikiamą flakonų skaičių reikia išimti iš šaldytuvo. Prieš ruošiant flakonai turi sušilti iki aplinkos temperatūros (nuo 15 °C iki 25 °C).

Kiekvienas flakonas ruošiamas lėtai suleidžiant 5 ml injekcinio vandens taip, kad jis nubėgtų kiekvieno flakono vidine sienelės puse. Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 2 mg velmanazės alfa. Reikia vartoti tik rekomenduojamą dozę atitinkantį tūrį.

Pavyzdys:

- paciento svoris (44 kg) $\times$ dozė (1 mg/kg) = paciento dozė (44 mg).
- 44 mg, padalijus iš 10 mg/flakone = 4,4 flakono, todėl reikia paruošti 5 flakonus.
- Iš viso paruošto tūrio reikia vartoti tik 22 ml (atitinka 44 mg).

- b) Miltelius reikia ištirpinti flakone, lėtai lašinant injekcinį vandenį flakono vidine sienelės puse, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių. Venkite stipriai leisti injekcinį vandenį iš švirkšto ant miltelių, kad būtų išvengta putojimo. Paruošti flakonai turi stovėti ant stalo maždaug 5-10 minučių. Po to kiekvieną flakoną reikia pakreipti ir švelniai pasukti 15-20 sekundžių, kad milteliai geriau ištirtų. Flakono negalima apversti, siūbuoti arba kratyti.

- c) Paruošus reikia iš karto apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva. Tirpalas turi būti skaidrus; **jeigu yra nepermatomų dalelių arba pakito tirpalo spalva, tirpalo vartoti negalima**. Dėl vaistinio preparato pobūdžio paruoštame tirpale kartais gali būti baltymų dalelių plonų baltų gijų arba skaidrių pluoštų pavidalu, kurie bus pašalinti infuzijos sistemoje įtaisytu filtru infuzijos metu (žr. e punktą).

- d) Paruoštą tirpalą reikia lėtai įtraukti iš kiekvieno flakono ir tai daryti atsargiai, kad tirpalas švirkšte neputotų. Jeigu tirpalo tūris viršija vieno švirkšto talpą, reikia paruošti reikiamą švirkštų skaičių, kad infuzijos metu būtų galima greitai pakeisti švirkštą.

- e) Paruoštą tirpalą reikia vartoti naudojant infuzinį rinkinį, kuriame yra siurblys ir įtaisytais mažo jungimosi su baltymais 0,22 μ m filtras.

Visas infuzijos tūris nustatomas pagal paciento svorį, jį reikia suleisti per ne mažiau kaip 50 minučių. Rekomenduojama visada taikyti tokį patį skiedimą (2 mg/ml). Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 18 kg, kuriems skiriama mažiau nei 9 ml paruošto tirpalo, infuzijos greitį reikia apskaičiuoti taip, kad infuzijos laikas būtų ≥ 50 minučių. Didžiausias infuzijos greitis yra 25 ml/val. (žr. 4.2 skyrių). Infuzijos laiką galima apskaičiuoti pagal toliau pateiktą lentelę:

Paciento svoris (kg)	Dozė (ml)	Didžiausias infuzijos greitis (ml/val.)	Mažiausia infuzijos trukmė (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

Paciento svoris (kg)	Dozė (ml)	Didžiausias infuzijos greitis (ml/val.)	Mažiausia infuzijos trukmė (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

Paciento svoris (kg)	Dozė (ml)	Didžiausias infuzijos greitis (ml/val.)	Mažiausia infuzijos trukmė (min.)
52	26	25	62

Paciento svoris (kg)	Dozė (ml)	Didžiausias infuzijos greitis (ml/val.)	Mažiausia infuzijos trukmė (min.)
----------------------------	--------------	--	--

- f) Kai ištuštėja paskutinis švirkštas, dozavimo švirkštą reikia pakeisti 20 ml švirkštu, užpildytu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Per infuzinę sistemą reikia suleisti 10 ml natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, kad pacientui būtų sulašinta sistemoje likusi Lamzede dalis.

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. kovo 23 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš vartojant Lamzede namų sąlygomis kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti informavimo programos turinį ir formatą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentinga institucija.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje tiekiamas Lamzede, visiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS), ketinantiems išrašyti Lamzede, būtų pateikiamas šis informavimo medžiagos rinkinys, į kurį įeina „Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams, gydantiems pacientus, sergančius alfa manozidoze (SPS skirtos rekomendacijos)“.

SPS skirta informavimo medžiaga:

SPS skirtą informavimo medžiagą sudaro:

- SPS skirtos rekomendacijos;
- preparato charakteristikų santrauka.

SPS skirtos rekomendacijos:

Siekiant sumažinti padidėjusio jautrumo reakcijų ir vaistinio preparato vartojimo klaidų riziką atliekant infuzijas namie, SPS skirtose rekomendacijose yra toliau pateikta pagrindinė saugumo informacija, skirta SPS (išrašantiems ir [arba] skiriantiems Lamzede), apie pacientų gydymą atliekant Lamzede infuzijas namų sąlygomis:

Informacija, skirta SPS, išrašantiems LAMZEDE:

- informacija apie vaistinio preparato vartojimo klaidų, galimai susijusių su namie atliekamomis Lamzede infuzijomis, riziką;
- kriterijai, skirti tinkamumui infuzijoms namie nustatyti;
- informacija apie būtinybę pateikti pacientams medžiagą, skirtą visiems pacientams, kuriems Lamzede infuzijos atliekamos namie.

Informacija, skirta SPS, skiriantiems LAMZEDE:

- informacija apie vaistinio preparato vartojimo klaidų, galimai susijusių su namie atliekamomis Lamzede infuzijomis, riziką, nurodant veiksmus, kurių reikia imtis, kad būtų išvengta vaistinio preparato vartojimo klaidų, kurių gali pasitaikyti vartojant namie;
- informacija apie padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant padidėjusio jautrumo požymius ir simptomus, riziką bei rekomenduojamus veiksmus, kai simptomai pasireiškia;
- informacija apie pasiruošimą Lamzede infuzijai ir jos atlikimą;
- informacija apie būtinybę pateikti pacientams medžiagą, skirtą visiems pacientams, kuriems Lamzede infuzijos atliekamos namie.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant gauti ilgalaikius duomenis apie gydymo Lamzede veiksmingumą ir saugumą, taip pat apibūdinti visą alfa manozidoze sergančiųjų populiaciją, įskaitant klinikinių požymių įvairumą, progresavimą ir natūralią ligos eigą, registruotojo prašoma pateikti tyrimo rezultatus, remiantis atitinkamu alfa manozidoze sergančių pacientų registro duomenų šaltiniu.	Metinės ataskaitas reikia pateikti kaip dalį metinio kartotinio įvertinimo

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lamzede 10 mg milteliai infuziniam tirpalui
velmanazė alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 10 mg velmanazės alfa.
Viename paruošto tirpalo ml yra 2 mg velmanazės alfa (10 mg / 5 ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dinatrio fosfatas dihidratas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Manitolis
Glicinas
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui
1 flakonas
5 flakonai
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti šaltai.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą vaistą reikia nedelsiant vartoti. Jei paruoštas tirpalas nevartojamas nedelsiant, jį reikia laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 24 valandas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Lamzede 10 mg milteliai infuziniam tirpalui
velmanazė alfa
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lamzede 10 mg milteliai infuziniam tirpalui velmanazė alfa

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lamzede ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lamzede
3. Kaip vartoti Lamzede
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lamzede
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lamzede ir kam jis vartojamas

Lamzede sudėtyje yra veikliosios medžiagos velmanazės alfa, kuri priklauso pakeičiamosios fermentų terapijos vaistais vadinamai vaistų grupei. Jis vartojamas pacientams, kuriems yra lengva arba vidutinio sunkumo alfa manozidozės liga, gydyti. Juo skiriamas neneurologiniams ligos simptomams gydyti.

Alfa manozidozės liga yra retas genetinis sutrikimas, kurį sukelia tam tikriems cukraus junginiams (vadinamiems daug manozės turinčiais oligosacharidais) skaidyti reikalingo fermento alfa manozidazės trūkumas organizme. Kai šio fermento nėra arba jis veikia netinkamai, minėti cukraus junginiai kaupiasi ląstelių viduje ir sukelia ligai būdingus požymius ir simptomus. Tipiniai šios ligos požymiai gali būti saviti veido bruožai, protinis atsilikimas, pasunkėjusi judesių kontrolė, sutrikusi klausa ir kalbėseną, dažnos infekcijos, skeleto sutrikimai, raumenų skausmas ir silpnumas.

Velmanazė alfa skirta trūkstantam fermentui alfa manozidazei pakeisti alfa manozidozės liga sergantiems pacientams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lamzede

Lamzede vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija velmanazei alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Lamzede.

Vartojant Lamzede gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos. Šių reakcijų paprastai atsiranda infuzijos metu arba greitai po jos ir gali pasireikšti įvairiais simptomais, pavyzdžiui, lokalizuotomis arba difuzinėmis odos reakcijomis, virškinimo trakto simptomais arba gerklės, veido, lūpų arba liežuvio patinimu (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu padidėjusio jautrumo reakcija yra sunki, rekomenduojama nedelsiant nutraukti Lamzede vartojimą ir laikytis esamų medicinos standartų,

taikomų neatidėliotinai medicinos pagalbai teikti. Lengvesnes padidėjusio jautrumo reakcijas galima gydyti laikinai nutraukus infuziją arba sumažinus infuzijos greitį; gydytojas savo nuožiūra gali skirti vaistų gydyti nuo alergijos.

Jeigu esate gydomi Lamzede, šio vaisto lašelinės (infuzijos) metu arba iš karto po jos Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tai vadinama **su infuzija susijusia reakcija**, kartais ji gali būti sunki.

- Gydytojas gali nuspręsti mažiausiai valandą po infuzijos stebėti, ar Jums nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų.
- Su infuzija susijusios reakcijos gali būti galvos svaigimas, galvos skausmas, pykinimas, sumažėjęs kraujospūdis, nuovargis ir karščiavimas. Jeigu pasireiškė su infuzija susijusi reakcija, **turite nedelsdami apie tai pasakyti gydytojui**.
- Jeigu pasireiškė su infuzija susijusi reakcija, gydytojas Jums gali skirti papildomų vaistų reakcijai gydyti arba būsimums reakcijoms išvengti. Šie vaistai gali būti vaistai, vartojami gydyti nuo alergijos (antihistamininiai vaistai), vaistai, vartojami karščiavimui malšinti (antipiretikai), ir uždegimą slopinantys vaistai (kortikosteroidai).
- Jeigu su infuzija susijusi reakcija yra sunki, gydytojas nedelsdamas nutrauks infuziją ir pradės Jums taikyti tinkamą gydymą vaistais.
- Jeigu su infuzija susijusios reakcijos yra sunkios ir (arba) jeigu šis vaistas daugiau neveikia, gydytojas atliks kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar Jūsų kraujyje yra antikūnų, kurie galėtų įtakoti Jūsų gydymo rezultatus.
- Didžiąją laiko dalį Jums vis dar gali būti skiriamas Lamzede, net jeigu Jums pasireiškė su infuzija susijusia reakcija.

Su padidėjusiu jautrumu ir infuzija susijusiose reakcijose, nustatytose vartojant Lamzede, gali dalyvauti antikūnai. Nors klinikinių tyrimų metu 24 % pacientų atsirado antikūnų prieš Lamzede, aiškaus ryšio tarp antikūnų titrų ir veiksmingumo sumažėjimo arba padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo nenustatyta.

Kiti vaistai ir Lamzede

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Šio vaisto nėštumo metu vartoti **negalima, išskyrus atvejus**, kai gydytojas nustato, jog tai aiškiai būtina. Gydytojas aptars tai su Jumis.

Nežinoma, ar velmanazė alfa išsiskiria į motinos pieną. Lamzede gali būti vartojamas žindymo metu, nes žindomo kūdikio organizmas velmanazės alfa neabsorbuoja.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lamzede gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Lamzede sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozės vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Lamzede

Šis vaistas skirtas vartoti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam alfa manozidozės ar kitų panašių ligų gydymo patirties ir jį gali skirti tik sveikatos priežiūros specialistas.

Lamzede vartojamas tik prižiūrint gydytojui, kuris išmano alfa manozidozės ligos gydymą. Gydytojas gali nurodyti, kad Jus galima gydyti namie, jeigu atitinkate tam tikrus kriterijus. Jeigu norėtumėte būti gydomi namie, kreipkitės į savo gydytoją.

Dozė

Rekomenduojama Lamzede dozė yra 1 mg/kg kūno svorio, skiriama kartą per savaitę.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Lamzede gali būti skiriamas vaikams ir paaugliams ta pačia doze ir dažniu kaip suaugusiesiems.

Vartojimas

Lamzede tiekiamas flakonais infuzijai skirtų miltelių pavidalu, prieš skiriant jie bus praskiesti injekciniame vandenyje.

Paruoštas vaistas bus skiriamas infuziniu siurbliu (lašeline) į veną ne trumpiau nei 50 minučių, prižiūrint Jūsų gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis dažniausiai pasireiškia infuzijos metu arba iš karto po jos (tai „su infuzija susijusi reakcija“, žr. 2 skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Gydymo Lamzede metu Jums gali pasireikšti kai kurios iš šių reakcijų:

Sunkus šalutinis poveikis

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sąmonės netekimas (apalpimas, prieš tai galite jausti galvos svaigimą, sukimąsi ar sumišimą);
- ūminis inkstų nepakankamumas (inkstų sutrikimai, kuriuos galima atpažinti iš skysčių susilaikymo organizme, kojų, kulkšnių ar pėdų tinimo, mieguistumo, dusulio ar nuovargio);
- padidėjęs jautrumas ir sunki alerginė reakcija (simptomai gali būti vietinis arba difuzinis odos niežėjimas, galvos svaigimas, pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas, šaltkrėtis, karščiavimas, virškinimo trakto simptomai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas arba žarnyno skausmas, gerklės, veido, lūpų arba liežuvio tinimas).

Jeigu pasireiškė bet kuris pirmiau nurodytas šalutinis poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- padidėjęs svoris;
- karščiavimas / padidėjusi kūno temperatūra.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- lėtas širdies plakimas (bradikardija);
- pamėlusi oda ir lūpos (cianozė);
- psichozinė elgsena (psichinė liga su haliucinacijomis, sutrikęs aiškus mąstymas ir tikrovės suvokimas, nerimas), sutrikęs užmigimas;
- sumišimo būklė, apalpimas, tremoras (drebulys), galvos svaigimas, galvos skausmas;
- žarnyno (pilvo) skausmas, skrandžio dirginimas, kurį sukelia skrandžio rūgštys (refliuksinis gastritas), pykinimas, vėmimas;
- skausmas infuzijos vietoje, šaltkrėtis, karščio pojūtis, negalavimas, nuovargis;
- odos išbėrimas (dilgėlinė), sustiprėjęs prakaitavimas (hiperhidrozė);
- kraujavimas iš nosies;

- sąnarių skausmas, nugaros skausmas, sąnarių sustingimas, raumenų skausmas, skausmas galūnėse (plaštakose, pėdose);
- akies dirginimas, akies voko patinimas (akies voko edema), akies paraudimas;
- padidėjęs apetitas.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- širdies dangalo vidinės sienelės uždegimas (endokarditas);
- šunvotė (furunkulas);
- stafilokokais vadinamų bakterijų sukelta infekcija;
- sumažėjęs apetitas;
- neįprastas susijaudinimas (ažitacija), išmatų nelaikymas, nervingumas;
- negebėjimas koordinuoti raumenų judesių;
- mieguistumas;
- sustiprėjęs ašarojimas;
- apkurimas;
- aortos vožtuvo nesandarumas (būsena, kai aortos vožtuvas netinkamai užsidaro);
- pagreitėjęs ir (arba) nereguliarus širdies ritmas;
- žemas kraujospūdis;
- kraujagyslių trapumas;
- burnaryklės skausmas;
- švokštimas;
- skausmingas rijimas;
- odos paraudimas;
- sąnarių patinimas, sąnarių kaitimas;
- silpnumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lamzede

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ir transportuoti šaltai (2 °C - 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą vaistą reikia nedelsiant vartoti. Jei paruoštas tirpalas nėra vartojamas nedelsiant, jį galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje.

Jeigu paruoštame tirpale yra **nepermatomų dalelių arba pakito tirpalo spalva**, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lamzede sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra velmanazė alfa.
Viename flakone yra 10 mg velmanazės alfa.
Viename paruošto tirpalo ml yra 2 mg velmanazės alfa (10 mg / 5 ml).
- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas dihidratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas (žr. „Lamzede sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje), manitolis (E 421) ir glicinas.

Lamzede išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lamzede yra balti arba balkšvi milteliai infuziniam tirpalui, tiekiami stikliniame flakone. Kiekvienoje dėžutėje yra 1, 5 arba 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.
Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Lamzede reikia paruošti, jis skirtas tik leisti į veną infuzijos būdu.
Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Ruošimo ir vartojimo instrukcija

Lamzede turi ruošti ir skirti sveikatos priežiūros specialistas.
Ruošiant reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Ruošiant negalima naudoti adatų su filtru.

- a) Reikiamą naudoti flakonų skaičių reikia apskaičiuoti pagal individualų paciento svorį. Rekomenduojama 1 mg/kg dozė apskaičiuojama taip:
- paciento svoris (kg) $\times$ dozė (mg/kg) = paciento dozė (mg).
 - Paciento dozė (mg), padalyta iš 10 mg/flakone (vieno flakono turinio) = reikiamų paruošti flakonų skaičius. Jeigu apskaičiuotas flakonų skaičius nėra sveikas skaičius, jį reikia suapvalinti iki artimiausio didesnio skaičiaus.
 - Likus maždaug 30 minučių iki ruošimo, reikiamą flakonų skaičių reikia išimti iš šaldytuvo. Prieš ruošiant flakonai turi sušilti iki aplinkos temperatūros (nuo 15 °C iki 25 °C).
- Kiekvienas flakonas ruošiamas lėtai suleidžiant 5 ml injekcinio vandens taip, kad jis nubėgtų kiekvieno flakono vidine sienelės puse. Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 2 mg velmanazės alfa. Reikia vartoti tik rekomenduojamą dozę atitinkantį tūrį.
- Pavyzdys:
- paciento svoris (44 kg) $\times$ dozė (1 mg/kg) = paciento dozė (44 mg).
 - 44 mg, padalijus iš 10 mg/flakone = 4,4 flakono, todėl reikia paruošti 5 flakonus.
 - Iš viso paruošto tūrio reikia vartoti tik 22 ml (atitinka 44 mg).
- b) Miltelius reikia ištirpinti flakone, lėtai lašinant injekcinį vandenį flakono vidine sienelės puse, o ne tiesiai ant liofilizuotų miltelių. Venkite stipriai leisti injekcinį vandenį iš švirkšto ant miltelių, kad būtų išvengta putojimo. Paruošti flakonai turi stovėti ant stalo maždaug 5-10 minučių. Po to kiekvieną flakoną reikia pakreipti ir švelniai pasukti 15-20 sekundžių, kad milteliai geriau ištirtų. Flakono negalima apversti, siūbuoti arba kratyti.
- c) Paruošus reikia iš karto apžiūrėti, ar tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva. Tirpalas turi būti skaidrus; **jeigu yra nepermatomų dalelių arba pakito tirpalo spalva, tirpalo vartoti negalima**. Dėl vaistinio preparato pobūdžio paruoštame tirpale kartais gali būti baltymų dalelių plonų baltų gijų arba skaidrių pluoštų pavidalu, kurie bus pašalinti infuzijos sistemoje įtaisytu filtru infuzijos metu (žr. e punktą).
- d) Paruoštą tirpalą reikia lėtai įtraukti iš kiekvieno flakono ir tai daryti atsargiai, kad tirpalas švirkšte neputotų. Jeigu tirpalo tūris viršija vieno švirkšto talpą, reikia paruošti reikiamą švirkštų skaičių, kad infuzijos metu būtų galima greitai pakeisti švirkštą.
- e) Paruoštą tirpalą reikia vartoti naudojant infuzinį rinkinį, kuriame yra siurblys ir įtaisytais mažo jungimosi su baltymais 0,22 μ m filtras. Visas infuzijos tūris nustatomas pagal paciento svorį, jį reikia suleisti per ne mažiau kaip 50 minučių. Rekomenduojama visada taikyti tokį patį skiedimą (2 mg/ml). Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 18 kg, kuriems skiriama mažiau nei 9 ml paruošto tirpalo, infuzijos greitį reikia apskaičiuoti taip, kad infuzijos laikas būtų $\geq$ 50 minučių. Didžiausias infuzijos greitis yra 25 ml/val. Infuzijos laiką galima apskaičiuoti pagal toliau pateiktą lentelę:

Paciento svoris (kg)	Dozė (ml)	Didžiausias infuzijos greitis (ml/val.)	Mažiausia infuzijos trukmė (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

Paciento svoris (kg)	Dozė (ml)	Didžiausias infuzijos greitis (ml/val.)	Mažiausia infuzijos trukmė (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

Paciento svoris (kg)	Dozė (ml)	Didžiausias infuzijos greitis (ml/val.)	Mažiausia infuzijos trukmė (min.)
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

Paciento svoris (kg)	Dozė (ml)	Didžiausias infuzijos greitis (ml/val.)	Mažiausia infuzijos trukmė (min.)
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) Kai ištuštėja paskutinis švirkštas, dozavimo švirkštą reikia pakeisti 20 ml švirkštu, užpildytu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Per infuzinę sistemą reikia suleisti 10 ml natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, kad pacientui būtų sulašinta sistemoje likusi Lamzede dalis.

Tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.