

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamzede 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 10 mg alfa velmanāzes (*velmanase alfa*)*.

Pēc sagatavošanas viens ml šķīduma satur 2 mg alfa velmanāzes (10 mg / 5 ml).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

*Alfa velmanāzi iegūst zīdītāju – Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts līdz gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Enzīmu aizstājterapijai ar neiroloģiju nesaistītu izpausmju ārstēšanai pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu alfa mannozidozi. Skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzrauga ārstam ar pieredzi alfa mannozidozes ārstēšanā vai citu enzīmu aizstājterapiju (EAT) lietošanā pacientiem ar lizosomālās uzkrāšanās slimībām. Lamzede ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam, kurš pārzina EAT un spēj rīkoties ārkārtas medicīniskās situācijās.

Devas

Ieteicamais devas režīms ir 1 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā intravenozas infūzijas veidā ar noteiktu ievadīšanas ātrumu.

Periodiski jānovērtē, kāda ir alfa velmanāzes terapijas iedarbība, un gadījumos, kad nav redzams skaidrs ieguvums, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Dati nav pieejami, un piemērota lietošana gados vecākiem pacientiem nav aprakstīta.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Pediatriskajā populācijā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Tikai intravenozai infūzijai.

Norādījumi par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas

Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram. Neliot, ja redzamas necaurspīdīgas daļiņas vai ja šķīdums ir mainījis krāsu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Sagatavotais Lamzede šķīdums jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar sūkni un sistēmā integrētu 0,22 µm filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju. Infūzijas ilgums jāaprēķina individuāli, ņemot vērā, ka maksimālais infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 25 ml/stundā, lai kontrolētu olbaltumvielu slodzi. Infūzija jāievada vismaz 50 minūtes. Ārsts pēc saviem ieskatiem var nozīmēt lēnāku infūzijas ātrumu, ja tas ir klīniski nepieciešams, piemēram, ārstēšanas sākumā vai, ja iepriekš bijušas ar infūziju saistītas reakcijas (ISR).

Informāciju par infūzijas ātruma un ilguma aprēķināšanu atkarībā no ķermeņa masas skatīt tabulā 6.6. apakšpunktā.

Pacients jānovēro attiecībā uz ISR rašanos vismaz vienu stundu pēc infūzijas atbilstoši klīniskajam stāvoklim un ārsta ieskatiem. Sīkākus norādījumus skatīt 4.4. apakšpunktā.

Infūzija mājas apstākļos

Iespējams apsvērt Lamzede infūziju mājas apstākļos pacientiem, kuri labi panes infūzijas. Lēmums par pacienta pārcelšanu uz infūzijām mājas apstākļos jāpieņem pēc ārstējošā ārsta izvērtējuma un ieteikuma. Pacientiem, kuriem infūzijas laikā mājas apstākļos rodas ar infūziju saistītas reakcijas, tostarp paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilaktiskas reakcijas, nekavējoties **jāsamazina infūzijas ātrums** vai **jāpārtrauc infūzijas ievade**, ņemot vērā reakcijas smaguma pakāpi, un jāvērsas pie veselības aprūpes speciālista. Mājas apstākļos devai un infūzijas ātrumam jāpaliek tādām pašām kā slimnīcas apstākļos; tos var mainīt tikai veselības aprūpes speciālista un ārstējošā ārsta uzraudzībā.

Pirms mājas infūzijas uzsākšanas ārstējošam ārstam un/vai medmāsai pacientam un/vai aprūpētājam ir jānodrošina atbilstoša apmācība.

4.3. Kontrindikācijas

Smaga alerģiska reakcija pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārēji apsvērumi sakarā ar ārstēšanu

Tā kā mērķorgānu bojājumi laika gaitā progresē, ārstēšana kļūst arvien grūtāka, lai apturētu bojājumus vai panākt stāvokļa uzlabošanos. Tāpat kā citu enzīmu aizstājterapiju gadījumā, alfa velmanāze nešķērso hematoencefālisko barjeru. Ārstējošajam ārstam ir jāņem vērā, ka alfa velmanāzes ievadīšana neārstē neatgriezeniskās komplikācijas (t.i., skeleta deformāciju, multiplekso dizostozi, neiroloģiskus simptomus un kognitīvās funkcijas traucējumus).

Paaugstināta jutība

Pacientiem klīniskajos pētījumos ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Ievadot alfa velmanāzi, jānodrošina tūlītēja atbilstošas medicīniskas palīdzības pieejamība. Smagas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā ieteicams nekavējoties pārtraukt alfa velmanāzes infūziju un sniegt neatliekamo palīdzību saskaņā ar pašreizējiem medicīniskajiem standartiem.

Ar infūziju saistīta reakcija

Ievadot alfa velmanāzi, iespējama ISR, tajā skaitā anafilaktiska reakcija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Alfa velmanāzes klīniskajos pētījumos novērotajām ISR bija raksturīgs straujš simptomu sākums un viegla līdz vidēji smaga gaita.

Rīcībai ISR gadījumā jābūt atkarīgai no reakcijas smaguma pakāpes un jāietver šādi pasākumi: infūzijas ātruma samazināšana, tādu zāļu kā antihistamīna līdzekļi, pretšokālie līdzekļi un/vai kortikosteroīdi nozīmēšana, un/vai terapijas pārtraukšana un vēlāka atsākšana, pagarinot infūzijas laiku. Premedikācija ar antihistamīna līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem var novērst reakcijas atkārtosanos tajos gadījumos, kad bija nepieciešama simptomātiska ārstēšana. Klīniskajos pētījumos vairumam pacientu pirms alfa velmanāzes infūzijas rutīnas premedikācija netika veikta.

Ja infūzijas laikā vai tūlīt pēc tās rodas tādi simptomi kā angioedēma (mēles vai rīkles tūska), augšējo elpceļu nosprostošanās vai hipotensija, jāapsver anafilakses vai anafilaktoīdas reakcijas iespējamība. Šādā gadījumā jāapsver ārstēšana ar antihistamīna līdzekli un kortikosteroīdiem. Smagākos gadījumos jāievēro pašreizējie neatliekamās palīdzības medicīniskie standarti.

Pēc infūzijas pacients pēc ārstējošā ārsta ieskatiem vienu stundu vai ilgāk jānovēro, vai viņam nerodas ISR.

Imūngenitāte

Antivielām var būt noteikta loma ar ārstēšanu saistīto reakciju attīstībā alfa velmanāzes ievadīšanas gadījumā. Lai noteiktu to nozīmi, smagu ISR un ārstēšanas efekta trūkuma vai zuduma gadījumā nepieciešams pārbaudīt, vai pacientam nav izveidojušās antivielas pret alfa velmanāzi. Ja EAT laikā pacienta stāvoklis pasliktinās, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Pastāv imūngenitātes risks.

Izpētes un pivotālajos klīniskajos pētījumos visā ārstēšanas periodā 8 pacientiem no 33 (24%) izveidojās IgG klases antivielas pret alfa velmanāzi.

Pediatriskajā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti vecumā līdz 6 gadiem, 4 pacientiem no 5 (80%) izveidojās IgG klases antivielas pret alfa velmanāzi. Šajā pētījumā imūngenitātes pārbaudi veica ar atšķirīgu un jutīgāku metodi, tāpēc bija lielāks tādu pacientu skaits, kuriem izveidojās IgG klases antivielas pret alfa velmanāzi, bet tas nebija salīdzināms ar iepriekšējo pētījumu datiem. Netika konstatēta skaidra korelācija starp antivielu titru (alfa velmanāzes IgG antivielu līmeni) un efektivitātes samazināšanos vai anafilaksi un citām paaugstinātas jutības reakcijām.

Nav konstatēts, ka antivielu veidošanās ietekmētu zāļu klīnisko efektivitāti vai drošumu.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa velmanāzes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar grūsnību, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā alfa velmanāzes mērķis ir alfa mannozidāzes normalizēšana pacientiem, kuri slimo ar alfa mannozidozi, Lamzede grūtniecības laikā nav ieteicams lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar alfa velmanāzi.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa velmanāze vai tās metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tomēr tiek uzskatīts, ka piena, kas satur alfa velmanāzi, nokļūšana ar krūti barotā bērna organismā notiek minimālos apmēros, tādēļ nevēlama ietekme nav sagaidāma. Lamzede drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Klīniskie dati par alfa velmanāzes ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina kaitīgu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lamzede neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija ķermeņa masas palielināšanās (15%), ISR (13%), caureja (10%), galvassāpes (7%), artralģija (7%), palielināta ēstgriba (5%) un sāpes ekstremitātē (5%). Vairums no šīm nevēlamām reakcijām nebija nopietnas. ISR ietvēra paaugstinātu jutību 3 pacientiem un anafilaktoīdu reakciju 1 pacientam. Šīs blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas. Kopumā pētījumos novēroja 4 nopietnas nevēlamās blakusparādības (smaņas zudums 1 pacientam, akūta nieru mazspēja 1 pacientam, drebuļi un hipertermija 1 pacientam). Visos gadījumos pacienti atveseļojās bez paliekošām sekām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības 38 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma alfa velmanāzi, ir norādītas 1. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un ieteicamajam terminam saskaņā ar MedDRA biežuma iedalījumu. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Sastopamības biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) vai nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1 tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācijas drošuma pētījumos un spontānos ziņojumos pacientiem ar alfa mannozidozi pēc alfa velmanāzes lietošanas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Infekcijas un infestācijas	Bakteriālas slimības nēsātājs	Nav zināms
	Endokardīts	Nav zināms
	Furunkuls	Nav zināms
	Stafilokoku infekcija	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība ⁽¹⁾	Bieži
	Anafilaktoīda reakcija ⁽¹⁾	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Palielināta ēstgriba	Bieži
	Samazināta ēstgriba	Nav zināms
Psihiskie traucējumi	Psihotiska uzvedība	Bieži
	Sākotnējs bezmiegs	Bieži
	Uzbudinājums	Nav zināms
	Enkopreze	Nav zināms
	Psihotiski traucējumi	Nav zināms
	Nervozitāte	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Samaņas zudums ⁽²⁾	Bieži
	Trīce	Bieži
	Apjukuma stāvoklis	Bieži
	Ģibonis	Bieži
	Galvassāpes	Bieži
	Reibonis	Bieži
	Ataksija	Nav zināms
	Nervu sistēmas traucējumi	Nav zināms
	Miegainība	Nav zināms
Acu bojājumi	Acu plakstiņu tūska	Bieži
	Acs kairinājums	Bieži
	Acs hiperēmija	Bieži
	Pastiprināta asarošana	Nav zināms
Ausu un labirinta bojājumi	Kurlums	Nav zināms
Sirds funkcijas traucējumi	Cianoze ⁽¹⁾	Bieži
	Bradikardija	Bieži
	Aortas vārstuļa mazspēja	Nav zināms
	Sirdsklauves	Nav zināms
	Tahikardija	Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Nav zināms
	Asinsvadu trauslums	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Asiņošana no deguna	Bieži
	Orofaringeālas sāpes	Nav zināms
	Rīkles tūska	Nav zināms
	Sēkšana	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana ⁽¹⁾	Bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā	Bieži
	Slikta dūša ⁽¹⁾	Bieži
	Sāpes vēderā	Bieži
	Refluksa gastrīts	Bieži
	Odinofāģija	Nav zināms

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene ⁽¹⁾	Bieži
	Pastiprināta svīšana ⁽¹⁾	Bieži
	Angioedēma	Nav zināms
	Eritēma	Nav zināms
	Izsitumi	Nav zināms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Bieži
	Sāpes ekstremitātē	Bieži
	Locītavu stīvums	Bieži
	Mialģija	Bieži
	Muguras sāpes	Bieži
	Locītavu pietūkums	Nav zināms
	Locītavu siltums	Nav zināms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Akūta nieru mazspēja ⁽²⁾	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis ⁽¹⁾	Ļoti bieži
	Drebuļi ⁽¹⁾	Bieži
	Sāpes katetra ievietošanas vietā	Bieži
	Karstuma sajūta ⁽¹⁾	Bieži
	Nespēks	Bieži
	Vājums ⁽¹⁾	Bieži
	Astēnija	Nav zināms
Izmeklējumi	Ķermeņa masas palielināšanās	Ļoti bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar procedūru saistītas galvassāpes	Bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija	Nav zināms

⁽¹⁾ Ieteicamie termini, kas apzīmē ar ISR, kā aprakstīts sadaļā zemāk.

⁽²⁾ Atsevišķas nevēlamās blakusparādības, kā aprakstīts sadaļā zemāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību saraksts

Ar infūziju saistīta reakcija

Klīniskajos pētījumos par ISR (tajā skaitā paaugstinātu jutību, cianozi, sliktu dūšu, vemšanu, drudzi, drebuļiem, karstuma sajūtu, vājumu, nātreni, anafilaktoīdu reakciju un pastiprinātu svīšanu) ziņoja 13% pacientu (5 no 38 pacientiem). Visas ISR bija vieglas vai vidēji smagas, un 2 no nevēlamām blakusparādībām bija nopietnas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Visi pacienti, kuriem novēroja ISR, atveseļojās.

Akūta nieru mazspēja

Klīniskajos pētījumos vienam pacientam attīstījās akūta nieru mazspēja, ko, iespējams, izraisīja pētījuma zāles. Akūta nieru mazspēja bija vidēji smaga, un tās dēļ bija nepieciešams uz laiku pārtraukt pētījuma zāļu lietošanu, tā pilnībā izzuda 3 mēnešu laikā. Šī notikuma rašanās gadījumā bija dokumentēta vienlaicīga ilgstoša ibuprofēna terapija lielās devās.

Samaņas zudums

Klīniskajos pētījumos vienam pacientam ārstēšanas laikā tika ziņots par vienu samaņas zuduma gadījumu. Gadījums notika 8 dienas pēc pēdējās infūzijas un pēc 14 mēnešu ārstēšanas. Nevarēja izslēgt saistību ar pētāmajām zālēm, neskatoties uz ilgo laiku kopš pēdējās infūzijas līdz notikumam. Pacients atguvās dažu sekunžu laikā un tika nogādāts slimnīcā, kur saņēma 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām un tika izrakstīts pēc 6 stundu novērošanas perioda. Pacients turpināja dalību pētījumā, nemainot devas līmeni.

Nav ziņots par citiem ar samaņas zudumu saistītiem gadījumiem ne klīniskajos pētījumos, ne komerciālajā praksē.

Pediatriskā populācija

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Kopumā 5 pacienti ar alfa mannozidozi vecumā līdz 6 gadiem saņēma alfa velmanāzi klīniskajā pētījumā. Novērotais drošuma profils līdzinājās drošuma profilam iepriekšējos pētījumos, un nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bija līdzīgs.

Bērni vecuma grupā no 6 līdz 17 gadiem

Alfa velmanāzes drošuma profils klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās bērni un pusaudži, līdzinājās drošuma profilam pieaugušiem pacientiem. Kopumā 58% alfa mannozidozes pacientu (19 no 33), kuri klīniskajos pētījumos saņēma alfa velmanāzi, pētījuma sākumā bija vecumā no 6 līdz 17 gadiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes par alfa velmanāzes pārdozēšanu. Maksimālā alfa velmanāzes deva klīniskajos pētījumos bija vienreizēja 100 vienības/kg deva (atbilst aptuveni 3,2 mg/kg). Ievadot infūzijas veidā šo lielāko devu, vienam pacientam novēroja vieglu un īslaicīgu (5 stundas) drudzi. Ārstēšana netika veikta.

Informāciju par rīcību nevēlamu blakusparādību gadījumā skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi.
ATĶ kods: A16AB15.

Darbības mehānisms

Alfa velmanāze – Lamzede aktīvā viela, ir cilvēka alfa mannozidāzes rekombinantā forma. Aminoskābju secība olbaltumvielas monomērā ir identiska secībai cilvēka organisma dabīgajam enzīmam – alfa mannozidāzei.

Alfa velmanāze papildina vai aizvieto dabīgo alfa mannozidāzi – enzīmu, kas lizosomās katalizē secīgu hibrīdo un salikto oligosaharīdu ar augstu mannozes saturu šķelšanu, samazinot ar mannozi bagāto oligosaharīdu uzkrāšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kopumā 33 pacienti (20 vīrieši un 13 sievietes vecumā no 6 līdz 35 gadiem) tika iekļauti izpētes un pivotālajos pētījumos un lietoja alfa velmanāzi piecos klīniskajos pētījumos. Tika iekļauti pacienti, kuriem bija diagnosticēta alfa mannozidāzes aktivitāte asins leukocītos <10% no normālās aktivitātes. Pacienti ar vissmagāko strauji progresējošo fenotipu (ar stāvokļa pasliktināšanos viena gada laikā un centrālās nervu sistēmas iesaistīšanos) netika iekļauti. Pamatojoties uz šo kritēriju, tika iekļauti pacienti ar vieglu līdz vidēji smagu slimības gaitu, atšķirīgām spējām veikt izturības testus, plašu klīnisko izpausmju spektru un dažādu slimības iestāšanās vecumu.

Vispārējie ārstēšanas rezultāti tika novērtēti šādās jomās: farmakodinamiskā iedarbība (oligosaharīdu koncentrācijas serumā samazināšanās), funkcionālais stāvoklis (trīs minūšu kāpņu kāpšanas tests (*three-minute stair climbing test* – 3MSCT), sešu minūšu iešanas tests (*six-minute walking test* – 6MWT), paredzamā forsētā vitālā kapacitāte (FVC%), dzīves kvalitāte (Bērnu veselības novērtējuma aptauja (*childhood health assessment questionnaire* – CHAQ)), nosakot ar invaliditātes indeksu (*disability index* – DI) un CHAQ-VAS sāpju vērtējumu (vizuālā analogā skala)).

III fāzes pivotālā daudzcentru, dubultaklā, randomizētā, placebo kontrolētā, paralēlo grupu pētījumā rhLAMAN-05 tika vērtēta alfa velmanāzes efektivitāte un drošums 52 nedēļu periodā, ievadot zāles atkārtoti 1 mg/kg devā katru nedēļu intravenozas infūzijas veidā. Pētījumā kopumā piedalījās 25 pacienti, ieskaitot 12 pediatriškos pacientus (vecuma diapazons: no 6 līdz 17 gadiem; vidēji: 10,9 gadi) un 13 pieaugušus pacientus (vecuma diapazons: no 18 līdz 35 gadiem; vidēji: 24,6). No pētījuma pacientiem tikai viens iepriekš bija lietojis alfa velmanāzi. Kopumā 15 pacienti (7 pediatrišie pacienti un 8 pieaugušie) saņēma ārstēšanu ar aktīvo vielu un 10 pacienti saņēma placebo (5 pediatrišie pacienti un 5 pieaugušie). Rezultāti (oligosaharīdu koncentrācija serumā, 3MSCT, 6MWT un FVC%) ir atspoguļoti 2. tabulā. Tika pierādīta farmakodinamiskā iedarbība ar statistiski ticamu oligosaharīdu koncentrācijas samazināšanos serumā salīdzinājumā ar placebo grupu. Rezultāti, kurus konstatēja pacientiem vecumā līdz 18 gadiem, liecināja par uzlabošanos. Pacientiem vecumā pēc 18 gadiem tika pierādīta stabilizācija. Skaitliskā uzlabošanās, ko pēc vienu gadu ilgā novērošanas perioda konstatēja lielākai daļai klīnisko mērķa kritēriju salīdzinājumā ar placebo (2 līdz 8%), varētu liecināt par alfa velmanāzes spēju palēnināt esošās slimības progresēšanu.

2 tabula. Placebo kontrolēta klīniskā pētījuma rhLAMAN-05 rezultāti (datu avots: rhLAMAN-05)

	Ārstēšana ar alfa velmanāzi 12 mēnešus (n=15)		Ārstēšana ar placebo 12 mēnešus (n=10)		Alfa velmanāze salīdzinājumā ar placebo
Pacienti	Faktiskā vērtība sākuma stāvoklī, vidējais (SN)	Absolūtās izmaiņas no sākuma stāvokļa, vidējais	Faktiskā vērtība sākuma stāvoklī, vidējais (SN)	Absolūtās izmaiņas no sākuma stāvokļa, vidējais	Koriģētā vidējā atšķirība
Oligosaharīdu koncentrācija serumā (μmol/l)					
Kopumā ⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95% TI] p-vērtība		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p<0,001
<18 gadi ⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 gadi ⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (pakāpieni/min)					
Kopumā ⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95% TI] p-vērtība		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p=0,406
<18 gadi ⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥18 gadi ⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	

	Ārstēšana ar alfa velmanāzi 12 mēnešus (n=15)		Ārstēšana ar placebo 12 mēnešus (n=10)		Alfa velmanāze salīdzinājumā ar placebo
Pacienti	Faktiskā vērtība sākuma stāvoklī, vidējais (SN)	Absolūtās izmaiņas no sākuma stāvokļa, vidējais	Faktiskā vērtība sākuma stāvoklī, vidējais (SN)	Absolūtās izmaiņas no sākuma stāvokļa, vidējais	Koriģētā vidējā atšķirība
6MWT (metri)					
Kopumā ⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95% TI] p-vērtība		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p=0,692
<18 gadi ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥18 gadi ⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	
FVC (% no paredzamās vērtības)					
Kopumā ⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95% TI] p-vērtība		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p=0,278
<18 gadi ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥18 gadi ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Grupa „Kopumā”: norādītas koriģētās vidējās izmaiņas un koriģētā vidējā atšķirība, pamatojoties uz ANCOVA modeli.

⁽²⁾ Vecuma grupas: norādītas nekoriģētās vidējās vērtības un SN.

Alfa velmanāzes ilgtermiņa efektivitāti un drošumu vērtēja nekontrolētā, atklātā III fāzes klīniskajā pētījumā rhLAMAN-10, kurā piedalījās 33 pacienti (19 pediatrikie pacienti un 14 pieaugušie vecumā no 6 līdz 35 gadiem ārstēšanas sākumā) ar iepriekšēju pieredzi alfa velmanāzes pētījumos. Tika izveidota integrēta datubāze, apkopojot visu alfa velmanāzes pētījumu kopējās datubāzes. Tika konstatēta statistiski ticama seruma oligosaharīdu koncentrācijas, 3MSCT rezultāta, elpošanas funkciju, seruma IgG un EQ-5D-5L (Eiropas dzīves kvalitātes novērtējuma anketa - 5 dimensijas) uzlabošanās laika gaitā līdz novērošanas beigām (3. tabula). Alfa velmanāzes iedarbība bija izteiktāka pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

3 tabula. Klīnisko mērķa kritēriju izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz novērošanas beigām rhLAMAN-10 pētījumā (datu avots: rhLAMAN-10)

Rādītājs	Pacienti n=33	Faktiskā vērtība sākuma stāvoklī, vidējais (SN)	Procentuālās (%) izmaiņas pēdējā novērošanas reizē salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, (SN)	p-vērtība [95% TI]
Oligosaharīdu koncentrācija serumā (μmol/l)	Kopumā	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (pakāpieni/min)	Kopumā	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metri)	Kopumā	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% no paredzamās vērtības)	Kopumā	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Dati liecina, ka alfa velmanāzes terapijas lietderīgā ietekme mazinās, ja slimības slodze un ar slimību saistītās elpošanas ceļu infekcijas pastiprinās.

Post-hoc atbildes reakciju analīze dažādiem rādītājiem pēdējā novērošanas reizē uzrādīja ieguvumu 87,9% pacientu ar atbildes reakciju vismaz 2 jomās, lietojot alfa velmanāzi ilgtermiņā (4. tabula).

4. tabula. Dažādu rādītāju analīze pacientiem ar atbildes reakciju: MCID⁽¹⁾ pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši mērķa kritērijiem un jomai (datu avots: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Joma	Kritērijs	Pacienti ar atbildes reakciju		
		rhLAMAN-05 pētījums n=25		rhLAMAN-10 pētījums n=33
		Placebo 12 mēneši	Lamzede 12 mēneši	Lamzede pēdējā novērošanas vizīte
Farmakodinamiskā iedarbība	Oligosaharīdi	20,0%	100%	91,0%
Farmakodinamiskās jomas atbildes reakcija	Oligosaharīdi	20,0%	100%	91,0%
Funkcionālais stāvoklis	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Funkcionālā stāvokļa jomas atbildes reakcija	Kombinēta	30,0%	60,0%	72,7%
Dzīves kvalitāte	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
Dzīves kvalitātes joma	Kombinēta	40,0%	40,0%	66,7%
Vispārējā atbildes reakcija	Trīs jomas	0	13,3%	45,5%
	Divas jomas	30,0%	73,3%	42,4%
	Viena joma	30,0%	13,3%	9,1%
	Neviena joma	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ MCID: minimālā klīniski nozīmīgā atšķirība (*minimal clinically important difference*).

Pediatriskā populācija

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Alfa velmanāzes lietošanu bērniem vecumā līdz 6 gadiem pamato pierādījumi no rhLAMAN08 klīniskā pētījuma.

Kopumā pediatriiskajiem pacientiem līdz 6 gadu vecumam netika novērotas drošuma problēmas, lietojot alfa velmanāzi alfa mannozidozes ārstēšanai. Četriem no 5 pacientiem pētījuma laikā izveidojās antivielas pret alfa velmanāzi, un 3 pacientiem izveidojās neitralizējošās/inhibējošās antivielas. Diviem pacientiem (abiem ar antivielām pret alfa velmanāzi) attīstījās kopumā 12 ISR, kas visas bija novēršamas un neizraisīja pētījuma zāļu lietošanas pārtraukšanu. Divas ISR tika uzskatītas par nopietnām un pārgāja rašanās dienā. Nepieciešamības gadījumā pirms infūzijas tika veikta premedikācija, lai samazinātu ar ISR saistīto risku. Efektivitātes analīze uzrādīja oligosaharīdu koncentrācijas samazināšanos serumā, IgG antivielu līmeņa paaugstināšanos un liecināja par izturības un dzirdes uzlabošanos. Fakts, ka līdzsvara koncentrācijas apstākļos netika novērota alfa velmanāzes uzkrāšanās, un drošuma/efektivitātes rezultāti apstiprina 1 mg/kg devas piemērotību pediatriiskās populācijas pacientiem (līdz 6 gadu vecumam). Pētījums liecina par agrīnas ārstēšanas ieguvumu, lietojot alfa velmanāzi bērniem vecumā līdz 6 gadiem.

Bērni vecuma grupā no 6 līdz 17 gadiem

Alfa velmanāzes lietošanu vecuma grupā no 6 līdz 17 gadiem pamato pierādījumi no klīniskajiem pētījumiem pediatriiskiem (19 no 33 pacientiem, kas iekļauti izpētes un pivotālajos pētījumos) un pieaugušiem pacientiem.

Reģistrācija izņēmuma kārtā

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacientiem ar alfa mannozidozi netika novērotas būtiskas farmakokinētikas atšķirības starp dzimumiem.

Uzsūkšanās

Lamzede ievada intravenozas infūzijas veidā. Līdzsvara koncentrācijā pēc alfa velmanāzi infūzijas ievadīšanas 1 mg/kg devā katru nedēļu tās vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija aptuveni 8 µg/ml, un tā tika sasniegta 1,8 stundas pēc ievadīšanas sākuma, kas atbilst vidējam infūzijas ilgumam.

Izkliede

Kā tas bija paredzams šāda izmēra olbaltumvielai, izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija mazs (0,27 l/kg), liecinot par izklijē galvenokārt plazmā. Alfa velmanāzes plazmas klīrenss (vidēji 6,7 ml/stundā/kg) atbilst straujai alfa velmanāzes uzņemšanai šūnās ar mannozes receptoru starpniecību.

Biotransformācija

Paredzams, ka alfa velmanāzes metabolisma ceļi būs līdzīgi citu dabīgo olbaltumvielu metabolismam, kas sašķeļas mazākos peptīdos un visbeidzot – aminoskābēs.

Eliminācija

Pēc infūzijas beigām alfa velmanāzes koncentrācija plazmā samazinājās divās fāzēs, un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Alfa velmanāzei novēroja lineāru (t.i., pirmā loka) farmakokinētisko profilu, un devu diapazonā no 0,8 līdz 3,2 mg/kg (atbilst 25 un 100 vienības/kg) $C_{\max}$ un AUC palielinājās proporcionāli devai.

Īpašas pacientu grupas

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Alfa velmanāze ir olbaltumviela, un ir paredzams, ka metabolisma laikā tā tiks sašķelta aminoskābēs. Olbaltumvielām, kurām tāpat kā alfa velmanāzei molekulārā masa ir lielāka par 50 000 Da, neizdalās no organisma caur nierēm. Tādējādi nav sagaidāms, ka aknu un nieru darbības traucējumi varētu ietekmēt alfa velmanāzes farmakokinētiku.

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Tā kā Eiropā nav atklāti par 41 gadu vecāki pacienti, lietošana gados vecākiem pacientiem nav paredzama.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie dati par pediatriskiem pacientiem atspoguļo pieaugušo populācijas datus. Jo īpaši tas attiecas uz alfa velmanāzes uzkrāšanās trūkumu līdzsvara koncentrācijā, kā arī drošuma/efektivitātes datiem, kas apstiprina, ka 1 mg/kg deva ir piemērota arī pacientiem, kuri jaunāki par 6 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, juvenīlo toksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts
Mannīts (E 421)
Glicīns

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Sagatavots šķīdums infūzijām

Šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs, un parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml flakons (I klases stikls) ar brombutilgumijas aizbāzni, alumīnija aizsargvāciņu un noņemamu polipropilēna vāciņu.

Katrs flakons satur 10 mg alfa velmanāzes.

Iepakojuma lielumi: 1, 5 vai 10 flakoni kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lamzede ir jāsagatavo, un to var ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā.

Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu

Lamzede sagatavošana un ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam.

Šķīduma sagatavošana jāveic aseptiskos apstākļos. Sagatavošanas laikā nedrīkst izmantot adatas ar filtru.

- a) Nepieciešamais flakonu skaits jāaprēķina atkarībā no katra pacienta ķermeņa masas. Ieteicamo devu 1 mg/kg aprēķina pēc šādas formulas:
- Pacienta ķermeņa masa (kg) × deva (mg/kg) = Pacienta deva (mg)
 - Pacienta deva (mg) dalīta ar 10 mg/flakonā (viena flakona saturs) = sagatavošanai nepieciešamais flakonu skaits. Ja aprēķinātais flakonu skaits satur decimāldaļas, tas jānoapaļo līdz nākamajam pilnajam skaitlim.
 - Aptuveni 30 minūtes pirms sagatavošanas no ledusskapja jāizņem nepieciešamais flakonu skaits. Pirms sagatavošanas flakoniem jāļauj sasniegt istabas temperatūru (no 15°C līdz 25°C).

Katra flakona saturu sagatavo, lēni ievadot 5 ml ūdeni injekcijām tā, lai tas tecētu lejup pa flakona iekšējo sienīņu. Katrs mililitrs sagatavotā šķīduma satur 2 mg alfa velmanāzes. Jāievada tikai ieteicamajai devai atbilstošs zāļu tilpums.

Piemērs:

- Pacienta ķermeņa masa (44 kg) × deva (1 mg/kg) = Pacienta deva (44 mg)
- 44 mg dalot ar 10 mg/flakonā = 4,4 flakoni, tātad jāsagatavo 5 flakonu saturs.
- No kopējā sagatavotā tilpuma jāievada tikai 22 ml (atbilst 44 mg).

- b) Pulveris jāsagatavo flakonā, lēnām pievienojot ūdeni injekcijām, lai tas pa pilieniem tecētu lejup pa flakona iekšējo sienīņu, nevis tieši liofilizētajā pulverī. Nedrīkst ar spēku izšļākt ūdeni injekcijām no šļirces uz pulvera, lai neizraisītu putošanos. Pēc sagatavošanas flakoni jāatstāj uz galda aptuveni 5-10 minūtes. Pēc tam katrs flakons saudzīgi jāsagāž un jāvirpina 15-20 sekundes, lai veicinātu izšķīšanu. Flakonu nedrīkst apgriezt, strauji virpināt vai kratīt.

- c) Pēc sagatavošanas šķīdums nekavējoties vizuāli jānovērtē, lai pārbaudītu, vai nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt dzidram, un to **nedrīkst lietot, ja ir redzamas necaurspīdīgas daļiņas vai krāsas izmaiņas**. Zāļu īpašību dēļ sagatavotais šķīdums reizēm var saturēt dažas olbaltumvielas daļiņas tievu, baltu pavedienu vai caurspīdīgu šķiedru veidā, ko infūzijas laikā aizturēs sistēmā integrētie filtri (skatīt e punktu).

- d) Sagatavotais šķīdums lēnām jāievelk no flakona šļircē, ievērojot piesardzību, lai neizraisītu putošanos. Ja vajadzīgais šķīduma daudzums neietilpst vienā šļircē, jāgatavo nepieciešamais šļircu skaits, lai infūzijas laikā ātri veiktu šļirces nomainu.
- e) Sagatavotais šķīdums jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar sūkni un sistēmā integrētu 0,22 µm filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju. Kopējais infūzijas tilpums ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas, un to ievada vismaz 50 minūšu laikā. Ieteicams vienmēr lietot to pašu atšķaidījumu (2 mg/ml). Ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 18 kg un nepieciešamā deva ir mazāka par 9 ml sagatavotā šķīduma, infūzijas ātrums jāaprēķina tā, lai infūzijas laiks būtu ≥ 50 minūtes. Maksimālais infūzijas ātrums ir 25 ml/stundā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Infūzijas laiku var aprēķināt, izmantojot šo tabulu.

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Deva (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums (ml/stundā)	Minimālais infūzijas laiks (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

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Deva (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums (ml/stundā)	Minimālais infūzijas laiks (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

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Deva (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums (ml/stundā)	Minimālais infūzijas laiks (min)
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

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Deva (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums (ml/stundā)	Minimālais infūzijas laiks (min)
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 pēdējā šļirce ir tukša, dozēšanas šļirci nomaina ar 20 ml šļirci, kas pildīta ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Infūzijas sistēmā jāievada 10 ml nātrija hlorīda šķīduma, lai ievadītu pacientam atlikušo Lamzede daudzumu.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 23. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Lamzede lietošanas mājas apstākļos katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar nacionālo kompetento iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem. Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Lamzede ir laists tirgū, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu nozīmēt Lamzede lietošanu, tiek nodrošināta šāda izglītojoša pakotne, kurā ir iekļauts “Ceļvedis veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientus ar alfa mannozidozi (Ceļvedis veselības aprūpes speciālistiem)”.

Izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem

Izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem ietver šādus elementus:

- Ceļvedis veselības aprūpes speciālistiem;
- Zāļu apraksts.

Ceļvedis veselības aprūpes speciālistiem

Lai samazinātu paaugstinātas jutības reakciju un zāļu lietošanas kļūdu risku, veicot infūzijas mājas apstākļos, ceļvedī veselības aprūpes speciālistiem ir ietverta šāda galvenā informācija par drošumu, kas sniedz atbalstu veselības aprūpes speciālistiem (kuri nozīmē Lamzede lietošanu un/vai veic ievadišanu), ārstējot pacientus, kuri saņem Lamzede terapiju mājas apstākļos.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem, kuri nozīmē LAMZEDE lietošanu

- Informācija par zāļu lietošanas kļūdu risku, kas varētu būt saistītas ar Lamzede lietošanu mājas apstākļos;
- Kritēriji, lai noteiktu piemērotību infūzijām mājas apstākļos;
- Informācija par nepieciešamību nodrošināt materiālus pacientiem visiem pacientiem, kuri saņem Lamzede infūzijas mājas apstākļos.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem, kuri ievada LAMZEDE

- Informācija par zāļu lietošanas kļūdu risku, kas varētu būt saistītas ar Lamzede lietošanu mājas apstākļos, koncentrējoties uz darbībām, kas nepieciešamas, lai novērstu zāļu lietošanas kļūdas, kas var rasties mājas apstākļos;
- Informācija par paaugstinātas jutības reakciju risku, tai skaitā par paaugstinātas jutības pazīmēm un simptomiem, un ieteicamām darbībām simptomu rašanās gadījumā;
- Informācija par Lamzede infūzijas sagatavošanu un ievadišanu;
- Informācija par nepieciešamību nodrošināt materiālus pacientiem visiem pacientiem, kuri saņem Lamzede infūzijas mājas apstākļos.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai iegūtu datus par Lamzede terapijas ilgstošas lietošanas efektivitāti un drošumu, kā arī lai raksturotu visu alfa mannozidozes pacientu populāciju, ieskaitot to atšķirīgās klīniskās izpausmes, slimības progresēšanu un dabisko norisi, RAĪ tiek pieprasīts iesniegt pētījuma rezultātus, kas balstās uz adekvātu datu avotu, no alfa mannozidozes pacientu reģistra.	Gada pārskati ir jāiesniedz ikgadējā atkārtotā novērtējuma ziņojuma ietvaros.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lamzede 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
velmanase alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 10 mg alfa velmanāzes.
Pēc sagatavošanas viens ml šķīduma satur 2 mg alfa velmanāzes (10 mg / 5 ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts
Mannīts
Glicīns
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
5 flakoni
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt atdzesētu.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, sagatavotais šķīdums jāuzglabā ledusskapī ne ilgāk par 24 stundām.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lamzede 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
velmanase alfa
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lamzede 10 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai *velmanase alfa*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lamzede un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lamzede lietošanas
3. Kā lieto Lamzede
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabā Lamzede
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lamzede un kādam nolūkam to lieto

Lamzede satur aktīvo vielu alfa velmanāzi, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par enzīmu aizstājterapiju. To lieto, lai ārstētu pacientus ar vieglu līdz vidēji smagu alfa mannozidozi. Tas ir paredzēts slimības, bez neiroloģiskiem simptomiem, ārstēšanai.

Alfa mannozidoze ir reti sastopama ģenētiska slimība, ko izraisa alfa mannozidāzes enzīma, kas nepieciešams, lai sadalītu noteiktus cukura savienojumus (sauktus par „oligosaharīdiem ar augstu mannozes saturu”), nepietiekams daudzums organismā. Ja trūkst šī enzīma vai tas nedarbojas kā paredzēts, šie cukura savienojumi uzkrājas šūnās un izraisa šai slimībai raksturīgās pazīmes un simptomus. Slimībai raksturīgās izpausmes ir specifiski sejas vaibsti, garīga atpalicība, grūtības kontrolēt kustības, dzirdes un runas traucējumi, biežas infekcijas, skeleta deformācijas, sāpes muskuļos un vājums.

Alfa velmanāze ir paredzēta trūkstošā enzīma aizvietošanai pacientiem, kuri slimo ar alfa mannozidozi.

2. Kas Jums jāzina pirms Lamzede lietošanas

Nelietojiet Lamzede šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alfa velmanāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lamzede lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Lietojot Lamzede, var rasties paaugstinātas jutības reakcijas. Šīs reakcijas parasti rodas infūzijas laikā vai drīz pēc tās un var izpausties ar vairākiem simptomiem, piemēram, lokālām vai difūzām ādas reakcijām, kuņģa-zarnu trakta simptomiem vai rīkles, sejas, lūpu vai mēles pietūkumu (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”). Ja paaugstinātas jutības reakcija ir smaga, ieteicams nekavējoties pārtraukt Lamzede lietošanu un ievērot pašreizējos neatliekamās medicīniskās palīdzības

standartus. Mazāk smagas paaugstinātas jutības reakcijas var novērst, īslaicīgi pārtraucot infūziju vai palēninot infūzijas ātrumu. Ārsts var apsvērt tādu zāļu lietošanu, ko lieto alerģijas ārstēšanai.

Ja Jūs tiekat ārstēti ar Lamzede, Jums var rasties blakusparādības infūzijas, kas tiek lietota zāļu ievadīšanai, laikā vai tieši pēc tās (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Tā ir **ar infūziju saistīta reakcija**, un dažkārt tā var būt smaga.

- Ārsts var izlemt Jūs novērot vienu stundu vai ilgāk pēc infūzijas saistītā reakcijām, kas saistītas ar infūziju.
Ar infūziju saistītas reakcijas var izpausties kā reibonis, galvassāpes, slikta dūša, pazemināts asinsspiediens, nogurums un drudzis. Ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija, par to **nekavējoties jāpaziņo ārstam**.
- Ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija, Jums var nozīmēt papildu zāles tās ārstēšanai vai atkārtotas reakcijas novēršanai. Šīs zāles var būt pretalerģijas līdzekļi (antihistamīni), temperatūru samazinošas zāles (pretināšanas līdzekļi) un zāles (kortikosteroīdi) iekaisumu ārstēšanai.
- Ja ar infūziju saistītā reakcija ir smaga, ārsts nekavējoties pārtrauks infūziju un nodrošinās atbilstošu medicīnisko ārstēšanu.
- Ja ar infūziju saistītās reakcijas ir smagas un/vai zāles pārstāj darboties, ārsts Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai nav izveidojušās antivielas, kas varētu ietekmēt ārstēšanas iznākumu.
- Vairumā gadījumu Jūs varēsiet turpināt saņemt Lamzede pat tad, ja Jums radīsies ar infūziju saistīta reakcija.

Antivielām var būt nozīme attiecībā uz paaugstinātas jutības un ar infūziju saistītām reakcijām, kas novērotas, lietojot Lamzede. Lai gan 24% pacientu attīstījās antivielas pret Lamzede tā klīniskās izstrādes laikā, netika konstatēta skaidra korelācija starp antivielu titriem un efektivitātes samazināšanos vai paaugstinātas jutības reakciju rašanos.

Citas zāles un Lamzede

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat lietot **šīs zāles** grūtniecības laikā, **ja vien** ārsts nav skaidri norādījis, ka tas ir nepieciešams. Ārsts to apspriedīs ar Jums.

Nav zināms, vai alfa velmanāze izdalās mātes pienā; Lamzede drīkst lietot barošanas ar krūti laikā, jo ar krūti barots bērns alfa velmanāzi neuzņem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lamzede neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Lamzede satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lieto Lamzede

Šīs zāles jālieto tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze alfa mannozidozes vai citu līdzīgu slimību ārstēšanā, un tās drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Lamzede lieto tikai tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir zināšanas par alfa mannozidozes slimības ārstēšanu. Ārsts var ieteikt Jums ārstēties mājās apstākļos, ja Jūs atbilstat noteiktiem kritērijiem. Lūdzu, sazinieties ar ārstu, ja vēlaties ārstēties mājās apstākļos.

Devas

Ieteicamā Lamzede deva ir 1 mg/kg ķermeņa masas vienu reizi nedēļā.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Lamzede var lietot bērniem un pusaudžiem tādā pašā devā un tikpat bieži kā pieaugušajiem.

Lietošanas veids

Lamzede ir pieejams kā pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai flakonā, kas pirms ievadīšanas tiks sagatavots ar ūdeni injekcijām.

Pēc sagatavošanas zāles Jums ievadīs ar infūzijas sūkni vēnā vismaz 50 minūtes ilgi, atrodoties ārsta uzraudzībā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību sākas infūzijas laikā vai drīz pēc tās („ar infūziju saistīta reakcija”, skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Lietojot Lamzede, Jums var rasties kāda no minētajām blakusparādībām:

Nopietnas blakusparādības

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samaņas zudums (ģībonis; pirms tā iespējams galvas reibonis, apreibumam līdzīgs stāvoklis vai apjukums);
- akūta nieru mazspēja (nieru darbības traucējumi, kas izpaužas kā šķidruma aizture, kāju, potīšu vai pēdu tūska, miegainība, elpas trūkums vai nespēks);
- paaugstināta jutība un nopietna alerģiska reakcija (ar tādiem simptomiem, kā lokalizēta vai izplatīta ādas nieze, reibonis, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, drebuļi, drudzis, kuņģa-zarnu trakta simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja vai sāpes zarnās, rīkles, sejas, lūpu vai mēles pietūkums).

Ja Jūs novērojat kādu no šīm blakusparādībām, lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam.

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- drudzis/paaugstināta ķermeņa temperatūra.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- lēna sirdsdarbība (bradikardija);
- zilgana ādas un lūpu nokrāsa (cianoze);
- psihotiska uzvedība (psihiski traucējumi ar halucinācijām, grūtībās skaidri domāt un saprast realitāti, trauksme), sākotnējs bezmiegs;
- apjukuma stāvoklis, ģībonis, trīce, reibonis, galvassāpes;
- zarnu (vēdera) sāpes, kuņģa kairinājums, ko izraisa gremošanas trakta sulas (refluksa gastrīts), slikta dūša, vemšana;
- sāpes infūzijas ievadīšanas vietā, drebuļi, karstuma sajūta, vājums, nogurums (nespēks);
- izsitumi uz ādas (nātrene), pastiprināta svīšana (hiperhidroze);
- asiņošana no deguna;
- sāpes locītavās, muguras sāpes, locītavu stīvums, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātē (plaukstās, pēdās);

- acs kairinājums, acu plakstiņu tūska, acs apsārtums;
- palielināta ēstgriba.

Blakusparādības – **biežums nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirds somiņas iekšējās sienas infekcija (endokardīts);
- furunkuls;
- infekcija, ko izraisa baktērija, ko sauc par stafilokoku;
- samazināta ēstgriba;
- uzbudinājums, fēču nesaturēšana, nervozitāte;
- nespēja koordinēt muskuļu kustības;
- miegainība;
- pastiprināta asarošana;
- kurlums;
- aortas vārstuļa mazspēja (stāvoklis, kad aortas vārsts nav cieši noslēgts);
- ātra un/vai strauja sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens;
- asinsvadu trauslums;
- mutes dobuma un rīkles sāpes;
- sēkšana;
- sāpīga rīšana;
- ādas apsārtums;
- locītavu pietūkums, locītavu siltums;
- vājums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabā Lamzede

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt un transportēt atdzesētu (2°C - 8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc sagatavošanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, sagatavoto šķīdumu var uzglabāt līdz 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā.

Šīs zāles nedrīkst lietot, ja sagatavotais šķīdums satur **necaurspīdīgas daļiņas vai tā krāsa ir mainījusies**.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lamzede satur

- Aktīvā viela ir alfa velmanāze.
Viens flakons satur 10 mg alfa velmanāzes.
Pēc sagatavošanas viens ml šķīduma satur 2 mg alfa velmanāzes (10 mg / 5 ml).
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts (skatīt 2. punktu "Lamzede satur nātriju"), mannīts (E 421) un glicīns.

Lamzede ārējais izskats un iepakojums

Lamzede ir balts līdz gandrīz balts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, kas tiek piegādāts stikla flakonā.

Katra kastīte satur 1, 5 vai 10 flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itālija

Ražotājs

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 494 8000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.
Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Lamzede ir jāsagatavo, un to var ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā.
Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumi par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu

Lamzede sagatavošana un ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam.
Šķīduma sagatavošana jāveic aseptiskos apstākļos. Sagatavošanas laikā nedrīkst izmantot adatas ar filtru.

- a) Nepieciešamais flakonu skaits jāaprēķina atkarībā no katra pacienta ķermeņa masas. Ieteicamo devu 1 mg/kg aprēķina pēc šādas formulas:
- Pacienta ķermeņa masa (kg) × deva (mg/kg) = Pacienta deva (mg)
 - Pacienta deva (mg) dalīta ar 10 mg/flakonā (viena flakona saturs) = sagatavošanai nepieciešamais flakonu skaits. Ja aprēķinātais flakonu skaits satur decimāldaļas, tas jānoapaļo līdz nākamajam pilnajam skaitlim.
 - Aptuveni 30 minūtes pirms sagatavošanas no ledusskapja jāizņem nepieciešamais flakonu skaits. Pirms sagatavošanas flakoniem jāļauj sasniegt istabas temperatūru (no 15°C līdz 25°C).

Katra flakona saturu sagatavo, lēni ievadot 5 ml ūdeni injekcijām tā, lai tas tecētu lejup pa flakona iekšējo sienīšu. Katrs mililitrs sagatavotā šķīduma satur 2 mg alfa velmanāzes. Jāievada tikai ieteicamajai devai atbilstošs zāļu tilpums.

Piemērs:

- Pacienta ķermeņa masa (44 kg) × deva (1 mg/kg) = Pacienta deva (44 mg)
 - 44 mg dalot ar 10 mg/flakonā = 4,4 flakoni, tātad jāsagatavo 5 flakonu saturs.
 - No kopējā sagatavotā tilpuma jāievada tikai 22 ml (atbilst 44 mg).
- b) Pulveris jāsagatavo flakonā, lēnām pievienojot ūdeni injekcijām, lai tas pa pilieniem tecētu lejup pa flakona iekšējo sienīšu, nevis tieši liofilizētajā pulverī. Nedrīkst ar spēku izšļākt ūdeni injekcijām no šļirces uz pulvera, lai neizraisītu putošanos. Pēc sagatavošanas flakoni jāatstāj uz galda aptuveni 5-10 minūtes. Pēc tam katrs flakons saudzīgi jāsagāž un jāvirpina 15-20 sekundes, lai veicinātu izšķīšanu. Flakonu nedrīkst apgriezt, strauji virpināt vai kratīt.
- c) Pēc sagatavošanas šķīdums nekavējoties vizuāli jānovērtē, lai pārbaudītu, vai nav redzamas daļiņas un krāsas izmaiņas. Šķīdumam jābūt dzidram, un to **nedrīkst lietot, ja ir redzamas necaurspīdīgas daļiņas vai krāsas izmaiņas**. Zāļu īpašību dēļ sagatavotais šķīdums reizēm var saturēt dažas olbaltumvielas daļiņas tievu, baltu pavedienu vai caurspīdīgu šķiedru veidā, ko infūzijas laikā aizturēs sistēmā integrētie filtri (skatīt e punktu).
- d) Sagatavotais šķīdums lēnām jāievelk no flakona šļircē, ievērojot piesardzību, lai neizraisītu putošanos. Ja vajadzīgais šķīduma daudzums neietilpst vienā šļircē, jāsagatavo nepieciešamais šļircu skaits, lai infūzijas laikā ātri veiktu šļirces nomainīšanu.
- e) Sagatavotais šķīdums jāievada, izmantojot infūzijas komplektu ar sūkni un sistēmā integrētu 0,22 µm filtru ar zemu olbaltumvielu saistīšanas spēju.
Kopējais infūzijas tilpums ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas, un to ievada vismaz 50 minūšu laikā. Ieteicams vienmēr lietot to pašu atšķaidījumu (2 mg/ml). Ja pacienta ķermeņa masa ir mazāka par 18 kg un nepieciešamā deva ir mazāka par 9 ml sagatavotā šķīduma, infūzijas ātrums jāaprēķina tā, lai infūzijas laiks būtu ≥ 50 minūtes. Maksimālais infūzijas ātrums ir 25 ml/stundā. Infūzijas laiku var aprēķināt, izmantojot šo tabulu.

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Deva (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums (ml/stundā)	Minimālais infūzijas laiks (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

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Deva (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums (ml/stundā)	Minimālais infūzijas laiks (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

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Deva (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums (ml/stundā)	Minimālais infūzijas laiks (min)
52	26	25	62

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Deva (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums (ml/stundā)	Minimālais infūzijas laiks (min)
----------------------------	-----------	--	----------------------------------

- f) Kad pēdējā šļirce ir tukša, dozēšanas šļirci nomaina ar 20 ml šļirci, kas pildīta ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Infūzijas sistēmā jāievada 10 ml nātrija hlorīda šķīduma, lai ievadītu pacientam atlikušo Lamzede daudzumu.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.