

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamzede, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 10 mg welmanazy alfa*.

Po rozpuszczeniu proszku jeden ml roztworu zawiera 2 mg welmanazy alfa (10 mg/5 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

*Welmanaza alfa jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach ssaka, pochodzących z jajnika chomika chińskiego (CHO, ang. *Chinese Hamster Ovary*).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Proszek o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) w leczeniu objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie leczenia pacjentów z alfa-mannozydozą lub stosowania innych enzymatycznych terapii zastępczych w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych. Produkt leczniczy Lamzede powinna podawać osoba należąca do fachowego personelu medycznego z umiejętnością stosowania ETZ i udzielania pomocy medycznej w nagłych przypadkach.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania to 1 mg/kg masy ciała, podawany raz na tydzień w infuzji dożylniej o kontrolowanej szybkości.

Należy okresowo przeprowadzać ocenę wyników leczenia welmanazą alfa, a w przypadkach, w których nie zaobserwowano jednoznacznych korzyści, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane nie są dostępne i nie opisano właściwego stosowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania w infuzji dożylniej.

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia produktu leczniczego przed podaniem

Roztwór powstały po rozpuszczeniu produktu leczniczego powinien być przejrzysty. Roztworu nie używać, jeśli widoczne są w nim nieprzezroczyste cząstki lub jeśli zmienił barwę (patrz punkt 6.6).

Roztwór powstały po rozpuszczeniu produktu leczniczego Lamzede należy podawać za pomocą pompy, przez zestaw do infuzji wyposażony w filtr 0,22 µm o małym stopniu wiązania białek. Czas trwania infuzji należy obliczać indywidualnie, uwzględniając maksymalną szybkość infuzji wynoszącą 25 ml/godzinę, w celu kontrolowania obciążenia białkami. Czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 50 minut. Mniejszą szybkość infuzji można zalecić, jeśli według oceny lekarza będzie to uzasadnione klinicznie, na przykład na początku leczenia lub jeśli uprzednio występowały reakcje związane z infuzją (IRR, ang. *infusion-related reaction*).

W celu obliczenia szybkości i czasu trwania infuzji na podstawie masy ciała, patrz tabela w punkcie 6.6.

Przez co najmniej jedną godzinę po infuzji, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i oceny lekarza, należy obserwować, czy nie występują reakcje związane z infuzją. Dalsze instrukcje, patrz punkt 4.4.

Infuzja w domu

Infuzje produktu leczniczego Lamzede w domu mogą być rozważane u pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje. Decyzję o przeniesieniu pacjenta do otrzymywania infuzji w domu należy podjąć po ocenie i zaleceniu lekarza prowadzącego. Pacjenci, u których podczas infuzji w domu wystąpią reakcje związane z infuzją, w tym reakcje nadwrażliwości lub reakcje anafilaktyczne, powinni natychmiast **zmniejszyć szybkość infuzji** lub **przerwać infuzję** biorąc pod uwagę ciężkość reakcji i zwrócić się do osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Dawka i szybkość infuzji w warunkach domowych powinny pozostać takie same jak w warunkach szpitalnych; można je zmienić tylko pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego i lekarza prowadzącego.

Przed rozpoczęciem infuzji w domu lekarz prowadzący i (lub) pielęgniarka powinni przeprowadzić odpowiednie szkolenie dla pacjenta i (lub) opiekuna.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka reakcja alergiczna na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne uwagi dotyczące leczenia

W związku z następującą na koniec kumulacją postępujących z czasem uszkodzeń narządowych, trudno jest sprawić, by pod wpływem leczenia zmiany te ustąpiły całkowicie lub częściowo. Podobnie jak w przypadku innych enzymatycznych terapii zastępczych, welmanaza alfa nie przenika przez barierę krew-mózg. Lekarz prowadzący powinien wziąć pod uwagę, że podawanie welmanazy alfa nie wpływa na nieodwracalne powikłania (tj. deformacje szkieletu, *dysostosis multiplex*, objawy neurologiczne i osłabienie czynności poznawczych).

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych notowano występowanie u pacjentów reakcji nadwrażliwości. Podczas podawania welmanazy alfa należy zapewnić łatwy dostęp do właściwej pomocy medycznej. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje typu anafilaktycznego, zaleca się natychmiastowe przerwanie podawania welmanazy alfa i postępowanie zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi dotyczącymi leczenia w nagłych przypadkach.

Reakcja związana z infuzją

Podawanie welmanazy alfa może prowadzić do IRR, w tym do reakcji rzekomoanafilaktycznej (patrz punkt 4.8). Reakcje związane z infuzją, obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem welmanazy alfa, charakteryzowały się szybkim wystąpieniem objawów i miały nasilenie lekkie do umiarkowanego.

W razie wystąpienia IRR należy postępować zależnie od ciężkości reakcji, w tym zmniejszyć szybkość infuzji, podawać takie produkty lecznicze, jak leki przeciwhistaminowe, przeciwgorączkowe i (lub) kortykosteroidy, i (lub) przerwać, a następnie wznowić leczenie z dłuższym czasem infuzji. Premedykacja lekami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami może zapobiec kolejnym reakcjom wtedy, gdy konieczne było zastosowanie leczenia objawowego. Podczas badań klinicznych u większości pacjentów nie stosowano rutynowo premedykacji przed infuzją welmanazy alfa.

Jeśli w czasie podawania lub bezpośrednio po zakończeniu infuzji wystąpią takie objawy, jak obrzęk naczynioruchowy (obrzęk języka lub gardła), obturacja górnych dróg oddechowych lub niedociśnienie, należy podejrzewać wystąpienie anafilaksji lub reakcji rzekomoanafilaktycznej. Należy wówczas rozważyć możliwość zastosowania leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów. W najcięższych przypadkach należy postępować zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi dotyczącymi leczenia w nagłych przypadkach.

Przez co najmniej jedną godzinę po infuzji, w zależności od oceny lekarza prowadzącego, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje związane z infuzją.

Immunogenność

W rozwoju reakcji związanych z leczeniem, obserwowanych podczas stosowania welmanazy alfa, mogą odgrywać rolę przeciwciała. W celu dalszej oceny tego powiązania w przypadkach rozwoju ciężkich IRR albo braku lub zaniku skuteczności leczenia, należy wykonać u pacjenta badania w celu wykrycia przeciwciał skierowanych przeciwko welmanazie alfa. Jeśli podczas stosowania ETZ stan pacjenta się pogarsza, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Możliwe jest działanie immunogenne.

W eksploracyjnych i kluczowych badaniach klinicznych u 8 z 33 pacjentów (24%) w dowolnym czasie podczas leczenia powstały przeciwciała klasy IgG przeciwko welmanazie alfa.

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku poniżej 6 lat u 4 z 5 pacjentów (80%) powstały przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko welmanazie alfa. W tym badaniu test immunogenności wykonano przy użyciu innej i bardziej czułej metody i z tego powodu u pacjentów częstość powstawania przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko welmanazie alfa była większa, ale nie do porównania z danymi z poprzednich badań.

Nie wykryto wyraźnego związku między mianami przeciwciał (stężeniem przeciwciał IgG przeciwko welmanazie alfa) a zmniejszeniem skuteczności lub wystąpieniem anafilaksji lub innych reakcji nadwrażliwości.

Nie wykazano wpływu pojawienia się przeciwciał na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo stosowania.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania welmanazy alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Welmanaza alfa ma na celu wyrównanie stężenia alfa-mannozydazy u pacjentów z alfa-mannozydozą, dlatego produkt leczniczy Lamzede nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania welmanazy alfa.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy welmanaza alfa lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Uważa się jednak, że wchłanianie welmanazy alfa zawartej w mleku spożywanym przez dziecko karmione piersią będzie minimalne i w związku z tym nie przewiduje się żadnego negatywnego wpływu. Produkt leczniczy Lamzede można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu welmanazy alfa na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały zaburzeń płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lamzede nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi było zwiększenie masy ciała (15%), IRR (13%), biegunka (10%), ból głowy (7%), ból stawów (7%), zwiększenie łaknienia (5%) i ból kończyn (5%).

W większości te działania niepożądane nie były ciężkie. Do IRR należy nadwrażliwość obserwowana u 3 pacjentów i reakcja rzekomoanafilaktyczna obserwowana u 1 pacjenta. Nasilenie tych reakcji było lekkie do umiarkowanego.

Zaobserwowano łącznie 4 ciężkie działania niepożądane (utrata przytomności u 1 pacjenta, ostra niewydolność nerek u 1 pacjenta, dreszcze i hipertermia u 1 pacjenta). We wszystkich przypadkach reakcje te ustąpiły bez powikłań.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej, w tabeli 1., przedstawiono działania niepożądane występujące u 38 pacjentów leczonych welmanazą alfa w badaniach klinicznych. Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanego terminu zgodnie z konwencją MedDRA dotyczącą częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania jest określona jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane z badań klinicznych, badań bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu i zgłoszeń spontanicznych u pacjentów z alfa-mannozydozą leczonych welmanazą alfa

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nosicielstwo chorób bakteryjnych	Nieznana
	Zapalenie wsierdza	Nieznana
	Czyrak	Nieznana
	Zakażenie gronkowcami	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ⁽¹⁾	Często
	Reakcja rzekomoanafilaktyczna ⁽¹⁾	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone łaknienie	Często
	Zmniejszone łaknienie	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Zachowanie psychotyczne	Często
	Bezsensowność pierwotna	Często
	Pobudzenie	Nieznana
	Nietrzymanie stolca	Nieznana
	Zaburzenia psychotyczne	Nieznana
	Nerwowość	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Utrata przytomności ⁽²⁾	Często
	Drżenie	Często
	Splątanie	Często
	Omdlenie	Często
	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Ataksja	Nieznana
	Zaburzenie układu nerwowego	Nieznana
Zaburzenia oka	Senność	Nieznana
	Obrzęk powiek	Często
	Podrażnienie oka	Często
	Przekrwienie oka	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Nasilone łzawienie	Nieznana
	Głuchota	Nieznana
Zaburzenia serca	Sinica ⁽¹⁾	Często
	Bradykardia	Często
	Niedomykalność zastawki aortalnej	Nieznana
	Kołatanie serca	Nieznana
	Tachykardia	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Nieznana
	Kruchość naczyń krwionośnych	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Często
	Ból jamy ustnej i gardła	Nieznana
	Obrzęk gardła	Nieznana
	Świszczący oddech	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty ⁽¹⁾	Często
	Ból w nadbrzuszu	Często
	Nudności ⁽¹⁾	Często
	Ból brzucha	Często
	Refluksowe zapalenie żołądka	Często
	Ból podczas przełykania	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka ⁽¹⁾	Często
	Nadmierne pocenie się ⁽¹⁾	Często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
	Rumień	Nieznana
	Wysypka	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
	Ból kończyny	Często
	Sztywność stawów	Często
	Ból mięśni	Często
	Ból pleców	Często
	Obrzęk stawów	Nieznana
	Zwiększone ucieplenie tkanek w okolicy stawów	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostra niewydolność nerek ⁽²⁾	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ⁽¹⁾	Bardzo często
	Dreszcze ⁽¹⁾	Często
	Ból w miejscu wprowadzenia cewnika	Często
	Uczucie gorąca ⁽¹⁾	Często
	Zmęczenie	Często
	Złe samopoczucie ⁽¹⁾	Często
	Astenia	Nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ból głowy po zabiegu	Często
	Reakcja związana z infuzją	Nieznana

⁽¹⁾ Preferowane terminy uznawane jako IRR zgodnie z opisem w punkcie poniżej.

⁽²⁾ Wybrane działanie niepożądane zgodnie z opisem w punkcie poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja związana z infuzją

W badaniach klinicznych IRR (w tym nadwrażliwość, sinica, nudności, wymioty, gorączka, dreszcze, uczucie gorąca, złe samopoczucie, pokrzywka, reakcja rzekomoanafilaktyczna i nadmierne pocenie się) notowano u 13% pacjentów (5 z 38 pacjentów). Wszystkie te reakcje miały lekkie lub umiarkowane nasilenie i 2 z nich zgłoszono jako ciężkie działanie niepożądane (patrz punkt 5.1). Reakcje związane z infuzją ustąpiły u wszystkich pacjentów.

Ostra niewydolność nerek

W badaniach klinicznych, u jednego pacjenta wystąpiła ostra niewydolność nerek, którą uznano, że może być związana z badanym leczeniem. Ostra niewydolność nerek miała umiarkowane nasilenie, prowadząc do przerwania badanego leczenia na pewien czas, oraz ustąpiła całkowicie w ciągu 3 miesięcy. Jednoczesne długotrwałe leczenie dużymi dawkami ibuprofenu odnotowano podczas wystąpienia tego zdarzenia.

Utrata przytomności

U jednego pacjenta zgłoszono jedno zdarzenie utraty przytomności podczas leczenia w badaniach klinicznych. Zdarzenie wystąpiło 8 dni po ostatniej infuzji i po 14 miesiącach leczenia. Nie można było wykluczyć związku z badanym lekiem mimo długiego czasu od ostatniej infuzji i do wystąpienia zdarzenia. Pacjent odzyskał przytomność w ciągu kilku sekund i został przewieziony do szpitala, gdzie otrzymał infuzję roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i następnie został wypisany po 6 godzinach obserwacji. Pacjent kontynuował udział w badaniu bez zmiany dawki.

Nie zgłaszano żadnych innych związanych zdarzeń utraty przytomności ani w badaniach klinicznych, ani w warunkach rynkowych.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Łącznie 5 pacjentów z alfa-mannozydozą w wieku poniżej 6 lat otrzymywało welmanazę alfa w badaniu klinicznym. Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach, z podobną częstością występowania, rodzajem i nasileniem działań niepożądanych.

Dzieci w wieku od 6 do 17 lat

Profil bezpieczeństwa welmanazy alfa w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych. Ogółem, 58% pacjentów (19 z 33) z alfa-mannozydozą, otrzymujących welmanazę alfa w badaniach klinicznych, było w momencie rozpoczęcia badania w wieku od 6 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem welmanazy alfa. Maksymalną dawką welmanazy alfa zastosowaną w badaniach klinicznych było jednorazowe podanie 100 jednostek/kg mc. (co odpowiada około 3,2 mg/kg mc.). Podczas infuzji tej większej dawki u jednego pacjenta zaobserwowano krótkotrwałą (5 godzin) gorączkę o lekkim nasileniu. Nie zastosowano żadnego leczenia.

Leczenie działań niepożądanych, patrz punkty 4.4 i 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, enzymy.
Kod ATC: A16AB15.

Mechanizm działania

Welmanaza alfa, substancja czynna produktu leczniczego Lamzede, jest rekombinowaną postacią ludzkiej alfa-mannozydazy. Sekwencja aminokwasowa białka monomerycznego jest identyczna jak w naturalnie występującym enzymie ludzkim, alfa-mannozydazie.

Welmanaza alfa jest przeznaczona do uzupełniania lub zastępowania naturalnej alfa-mannozydazy, czyli enzymu katalizującego w lizosomie sekwencyjną degradację hybrydowych i złożonych oligosacharydów o dużej zawartości mannozy, zmniejszając w ten sposób ilość nagromadzonych oligosacharydów o dużej zawartości mannozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Welmanazę alfa stosowano łącznie u 33 pacjentów zakwalifikowanych do eksploracyjnych i kluczowych badań (20 mężczyzn i 13 kobiet w wieku od 6 do 35 lat) w pięciu badaniach klinicznych. U pacjentów rozpoznano chorobę na podstawie aktywności alfa-mannozydazy <10% prawidłowej aktywności w leukocytach we krwi. Z badań wykluczono pacjentów z fenotypem najcięższych i najszybciej postępujących objawów (z nasileniem objawów w ciągu jednego roku i zajęciem ośrodkowego układu nerwowego). Na podstawie tego kryterium do badań zakwalifikowano pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby, u których obserwowano różnorodne nasilenie, i którzy byli w stanie wykonać próby wytrzymałościowe, którzy mieli bardzo zróżnicowane objawy kliniczne i byli w różnym wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów.

Ogólny wpływ leczenia oceniano w obszarze farmakodynamiki (zmniejszenie stężenia oligosacharydów), funkcjonowania [trzyminutowy test wchodzenia po schodach (3MSCT), sześciominutowy test marszu (6MWT) i natężona pojemność życiowa (FVC%) % wartości należnej] oraz jakości życia [wskaźnik niepełnosprawności (DI, ang. *disability index*) według kwestionariusza oceny stanu zdrowia dziecka (CHAQ, ang. *childhood health assessment questionnaire*) i wizualna analogowa skala oceny bólu CHAQ-VAS].

W kluczowym wieloośrodkowym badaniu fazy III, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych - rhLAMAN-05, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wielokrotnego podawania welmanazy alfa przez 52 tygodnie w dawce 1 mg/kg mc., co tydzień w postaci infuzji dożylniej. Do badania zakwalifikowano łącznie 25 pacjentów, w tym 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (zakres wieku: 6 do 17 lat, średnia: 10,9 lat) i 13 dorosłych (zakres wieku: 18 do 35 lat, średnia: 24,6). Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego nie byli wcześniej leczeni welmanazą alfa. Łącznie 15 pacjentów (7 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz 8 dorosłych) otrzymywało aktywne leczenie, a 10 pacjentów otrzymało placebo (5 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz 5 dorosłych). Wyniki (stężenie oligosacharydów w surowicy, 3MSCT, 6MWT i FVC%) przedstawiono w tabeli 2. Wykazano działanie farmakodynamiczne ze statystycznie istotnym zmniejszeniem stężenia oligosacharydów w surowicy w porównaniu z placebo. Wyniki uzyskane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat wykazały poprawę. U pacjentów w wieku powyżej 18 lat obserwowano stabilizację choroby. Odnotowana w ciągu roku obserwacji numeryczna poprawa większości klinicznych punktów końcowych w porównaniu z placebo (2 do 8%) może wskazywać na zdolność welmanazy alfa do spowolnienia postępu choroby.

Tabela 2: Wyniki z badania klinicznego rhLAMAN-05 z grupą kontrolną otrzymującą placebo (dane źródłowe: rhLAMAN-05)

Pacjenci	Leczenie welmanazą alfa przez 12 miesięcy (n=15)		Leczenie placebo przez 12 miesięcy (n=10)		Welmanaza alfa w porównaniu z placebo
	Wartość rzeczywista w punkcie początkowym Średnia (SD)	Bezwzględna zmiana względem wartości początkowej Średnia	Wartość rzeczywista w punkcie początkowym Średnia (SD)	Bezwzględna zmiana względem wartości początkowej Średnia	Skorygowana średnia różnica
Stężenie oligosacharydów w surowicy (µmol/l)					
Ogółem⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95% CI] Wartość p		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p<0,001
<18 lat⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥18 lat⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
3MSCT [kroki/min]					
Ogółem⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95% CI] Wartość p		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p=0,406
<18 lat⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥18 lat⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
6MWT [metry]					
Ogółem⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95% CI] Wartość p		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p=0,692
<18 lat⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥18 lat⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-
FVC (% wartości należnej)					
Ogółem⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95% CI] Wartość p		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p=0,278
<18 lat⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥18 lat⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	-

⁽¹⁾ Ogółem: przedstawiono skorygowaną średnią zmianę i skorygowaną średnią różnicę oszacowaną z zastosowaniem modelu ANCOVA

⁽²⁾ Według wieku: przedstawiono nieskorygowaną średnią i odchylenie standardowe.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania welmanazy alfa badano w prowadzonym bez grupy kontrolnej, otwartym badaniu klinicznym fazy III rhLAMAN-10 z udziałem 33 pacjentów (19 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz 14 dorosłych, w wieku 6 do 35 lat w momencie rozpoczęcia leczenia), biorących wcześniej udział w badaniach welmanazy alfa. Stworzono zintegrowaną bazę danych poprzez połączenie baz danych ze wszystkich badań welmanazy alfa. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano w zakresie stężenia oligosacharydów w surowicy,

3MSCT, czynności płuc, stężenia IgG w surowicy i EQ-5D-5L [europejski kwestionariusz oceny jakości życia w 5 obszarach (ang. *euro quality of life-5 dimensions*)] jako funkcji czasu, do ostatniej obserwacji (tabela 3). Działanie welmanazy alfa było bardziej widoczne u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Tabela 3: Zmiana klinicznych punktów końcowych od punktu początkowego do ostatniej obserwacji w badaniu rhLAMAN-10 (dane źródłowe: rhLAMAN-10)

Parametr	Pacjenci n=33	Wartość rzeczywista w punkcie początkowym Średnia (SD)	Ostatnia obserwacja % zmiana od punktu początkowego (SD)	Wartość p [95% CI]
Stężenie oligosacharydów w surowicy [μmol/l]	Ogółem	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT [kroki/min]	Ogółem	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT [metry]	Ogółem	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% wartości należnej)	Ogółem	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Z danych wynika, że korzystny wpływ leczenia welmanazą alfa maleje wraz ze zwiększaniem się obciążenia spowodowanego chorobą i liczby zakażeń dróg oddechowych związanych z chorobą.

Wieloparametrowa analiza *post-hoc* pacjentów reagujących na leczenie potwierdza korzyści wynikające z dłuższego leczenia welmanazą alfa u 87,9% pacjentów reagujących na leczenie w co najmniej 2 obszarach podczas ostatniej obserwacji (tabela 4).

Tabela 4: Wieloparametrowa analiza pacjentów reagujących na leczenie: Odsetek pacjentów reagujących na leczenie w zakresie MCID⁽¹⁾ w podziale na punkty końcowe i obszary (dane źródłowe: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Obszar	Kryterium	Odsetek pacjentów reagujących na leczenie		
		Badanie rhLAMAN-05 n=25		Badanie rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 miesięcy	Lamzede 12 miesięcy	Lamzede Ostatnia obserwacja
Farmakodynamika	Oligosacharydy	20,0%	100%	91,0%
Odpowiedź w obszarze farmakodynamiki	Oligosacharydy	20,0%	100%	91,0%
Funkcjonowanie	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	FVC (%)	20,0%	33,3%	39,4%
Odpowiedź w obszarze funkcjonowania	Łącznie	30,0%	60,0%	72,7%
Jakość życia	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
Obszar jakości życia	Łącznie	40,0%	40,0%	66,7%
Odpowiedź całkowita	Trzy obszary	0	13,3%	45,5%
	Dwa obszary	30,0%	73,3%	42,4%
	Jeden obszar	30,0%	13,3%	9,1%
	Żaden obszar	40,0%	0	3,0%

⁽¹⁾ MCID: minimalna różnica istotna klinicznie (ang. *minimal clinically important difference*)

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Stosowanie welmanazy alfa u dzieci w wieku poniżej 6 lat jest poparte dowodami z badania klinicznego rhLAMAN08.

Ogółem nie obserwowano żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania welmanazy alfa u dzieci w wieku poniżej 6 lat z alfa-mannozydozą. W trakcie badania u 4 z 5 pacjentów powstały przeciwciała skierowane przeciwko welmanazie alfa, natomiast u 3 pacjentów powstały przeciwciała neutralizujące/hamujące. U dwóch pacjentów (obaj z dodatnim wynikiem pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko welmanazie alfa) wystąpiło łącznie 12 przypadków IRR, spośród których wszystkie były odwracalne, a żaden nie prowadził do przerwania leczenia w ramach badania. Dwa przypadki IRR oceniono jako poważne i ustąpiły one w dniu ich wystąpienia. W razie potrzeby, w celu dalszego zmniejszenia ryzyka związanego z wystąpieniem IRR, stosowano premedykację przed infuzją. Analiza skuteczności wykazała zmniejszenie stężenia oligosacharydów w surowicy, zwiększenie stężenia IgG i wskazywała na poprawę wytrzymałości oraz słuchu. Brak kumulacji welmanazy alfa w stanie stacjonarnym i wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania/skuteczności potwierdzają, że dawka 1 mg/kg mc. jest odpowiednia u dzieci (w wieku poniżej 6 lat). Badanie wskazuje na korzyści wynikające z wczesnego leczenia welmanazą alfa dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Dzieci w wieku od 6 do 17 lat

Stosowanie welmanazy alfa w grupie wiekowej 6-17 lat jest poparte dowodami z badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży (19 z 33 pacjentów zakwalifikowanych do eksploracyjnych i kluczowych badań) i pacjentów dorosłych.

Pozwolenie w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie stwierdzono wyraźnych różnic farmakokinetycznych zależnych od płci pacjentów z alfa-mannozydozą.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Lamzede jest podawany w infuzji dożylniej. W stanie stacjonarnym po podaniu 1 mg/kg mc. welmanazy alfa w postaci infuzji raz na tydzień średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło około 8 µg/ml i było osiągnięte po 1,8 godzinach od rozpoczęcia podawania, co odpowiada średniemu czasowi trwania infuzji.

Dystrybucja

Jak można się spodziewać w przypadku białka tej wielkości, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym była mała (0,27 l/kg), co wskazuje na dystrybucję ograniczoną do osocza. Klirens welmanazy alfa z osocza (średnio 6,7 ml/h/kg mc.) jest zgodny z szybkim wychwytem komórkowym welmanazy alfa przez receptory dla mannozy.

Metabolizm

Przewiduje się, że szlak metaboliczny welmanazy alfa jest podobny jak w przypadku innych naturalnie występujących białek, rozkładających się do małych peptydów i ostatecznie do aminokwasów.

Eliminacja

Po zakończeniu infuzji stężenie welmanazy alfa w osoczu zmniejszało się w sposób dwufazowy, ze średnim końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 30 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Welmanaza alfa wykazywała liniowy (tzn. pierwszego rzędu) profil farmakokinetyczny, a C_{max} i AUC zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,8 do 3,2 mg/kg mc. (co odpowiada 25 i 100 jednostkom/kg mc.).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Welmanaza alfa jest białkiem i przewiduje się, że ulega metabolicznemu rozkładowi do aminokwasów. Białka większe niż 50 000 Da, takie jak welmanaza alfa, nie są wydalane przez nerki. W związku z tym, nie jest spodziewane, aby zaburzenia czynności nerek i wątroby wpływały na farmakokinetykę welmanazy alfa.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W Europie nie zidentyfikowano pacjentów w wieku powyżej 41 lat, dlatego też nie przewiduje się stosowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskane u dzieci i młodzieży odzwierciedlają dane z populacji dorosłych. W szczególności brak kumulacji welmanazy alfa w stanie stacjonarnym, jak również dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności potwierdzają, że dawka 1 mg/kg mc. jest odpowiednia również u pacjentów w wieku poniżej 6 lat.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na osobniki młodociane oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Mannitol (E 421)
Glicyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Gotowy roztwór do infuzji

Wykazano, że pod względem chemicznym i fizycznym roztwór zachowuje stabilność przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania produktu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu proszku, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml fiolka (szkło typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej, zamknięciem aluminiowym i polipropylenowym zdejmowanym wieczkiem.

Każda fiolka zawiera 10 mg welmanazy alfa.

Opakowania zawierają po 1, 5 lub 10 fiolek w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Z produktu leczniczego Lamzede należy sporządzić roztwór, który jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożyłnej.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Instrukcja sporządzania roztworu i podawania

Tylko osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna sporządzać roztwór i podawać produkt Lamzede.

Podczas przygotowywania należy stosować zasady aseptyki. Podczas przygotowywania nie używać igieł z filtrem.

- a) Liczbę fiolek do zastosowania należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecaną dawkę 1 mg/kg mc. ustala się stosując poniższe obliczenia.
 - Masa ciała pacjenta [kg] × dawka [mg/kg mc.] = dawka dla pacjenta [mg].
 - Dawka dla pacjenta [mg] podzielona przez 10 mg/fiolkę (zawartość jednej fiolki) = liczba fiolek do sporządzenia roztworu. Jeżeli obliczona liczba fiolek jest ułamkiem, należy ją zaokrąglić w górę do najbliższej liczby całkowitej.
 - Około 30 minut przed sporządzeniem roztworu należy wyjąć wymaganą liczbę fiolek z lodówki. Fiolki powinny osiągnąć temperaturę otoczenia (od 15°C do 25°C) przed sporządzeniem roztworu.

Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić wstrzykując powoli 5 ml wody do wstrzykiwań, po wewnętrznej stronie ścianki każdej fiołki. Każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 2 mg welmanazy alfa. Należy podawać wyłącznie objętość roztworu odpowiadającą zalecanej dawce. Przykład:

- masa ciała pacjenta (44 kg) × dawka (1 mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (44 mg).
- 44 mg dzielone przez 10 mg/fiołkę = 4,4 fiołek, dlatego należy rozpuścić zawartość 5 fiołek.
- Z całkowitej objętości po rozpuszczeniu należy podać tylko 22 ml (co odpowiada dawce 44 mg).

- b) Proszek należy rozpuszczać w fiołce powoli, dodając wodę do wstrzykiwań po kropli, na wewnętrzną stronę ścianki fiołki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Należy unikać szybkiego wstrzykiwania wody do wstrzykiwań ze strzykawki na proszek, aby zminimalizować tworzenie się piany. Po sporządzeniu roztworu fiołki należy ustawić na stole na około 5-10 minut. Następnie każdą fiołkę należy delikatnie przechylać i obracać przez 15-20 sekund w celu przyspieszenia procesu rozpuszczania. Fiołek nie należy odwracać, wirować ani potrząsać.
- c) Natychmiast po sporządzeniu roztworu należy obejrzeć, czy nie zawiera on cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Roztwór powinien być przejrzysty. **Roztworu nie używać, jeśli widoczne są w nim nieprzezroczyste cząstki lub jeśli zmienił barwę.** Ze względu na specyfikę produktu leczniczego roztwór po sporządzeniu może czasami zawierać białkopodobne cząstki w postaci cienkich, białych pasm lub półprzezroczystych włókienek, które zostaną usunięte przez wbudowany filtr podczas infuzji (patrz punkt e).
- d) Sporządzony roztwór należy powoli pobrać z każdej fiołki, zachowując ostrożność, aby uniknąć powstania piany w strzykawce. Jeśli objętość roztworu przekracza pojemność jednej strzykawki, należy przygotować wymaganą liczbę strzykawek w celu szybkiej wymiany strzykawki podczas infuzji.
- e) Sporządzony roztwór należy podawać za pomocą pompy, przez zestaw do infuzji wyposażony w zintegrowany filtr 0,22 µm o małym stopniu wiązania białek. Całkowitą objętość infuzji ustala się na podstawie masy ciała pacjenta i należy ją podawać przez co najmniej 50 minut. Zaleca się stosowanie zawsze takiego samego rozcieńczenia (2 mg/ml). U pacjentów o masie ciała poniżej 18 kg i otrzymujących mniej niż 9 ml sporządzonego roztworu, szybkość infuzji należy obliczyć w taki sposób, aby czas infuzji wynosił ≥50 minut. Maksymalna szybkość infuzji wynosi 25 ml/godzinę (patrz punkt 4.2). Czas infuzji można obliczyć na podstawie poniższej tabeli:

Masa ciała pacjenta [kg]	Dawka [ml]	Maksymalna szybkość infuzji [ml/h]	Minimalny czas infuzji [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

Masa ciała pacjenta [kg]	Dawka [ml]	Maksymalna szybkość infuzji [ml/h]	Minimalny czas infuzji [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

Masa ciała pacjenta [kg]	Dawka [ml]	Maksymalna szybkość infuzji [ml/h]	Minimalny czas infuzji [min]
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

Masa ciała pacjenta [kg]	Dawka [ml]	Maksymalna szybkość infuzji [ml/h]	Minimalny czas infuzji [min]
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) Po opróżnieniu ostatniej strzykawki należy wymienić strzykawkę, którą podawano lek, na strzykawkę 20 ml, wypełnioną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Przez zestaw do infuzji należy podać pacjentowi 10 ml roztworu chlorku sodu w celu podania pozostałości produktu leczniczego Lamzede, znajdującej się w zestawie.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W
WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Lamzede w warunkach domowych w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami krajowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Lamzede jest w obrocie, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które mają przepisywać produkt leczniczy Lamzede, otrzymają pakiet edukacyjny, zawierający „Instrukcje dla fachowego personelu medycznego leczącego pacjentów z alfa-mannozydozą (Instrukcje dla fachowego personelu medycznego)”.

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego:

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego zawierają następujące elementy:

- Instrukcje dla fachowego personelu medycznego
- Charakterystyka Produktu Leczniczego

Instrukcje dla fachowego personelu medycznego:

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości i błędów podczas podawania leku w warunkach domowych Instrukcje dla fachowego personelu medycznego zawierają następujące kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, aby pomóc osobom należącym do fachowego personelu medycznego (przepisującym i (lub) podającym produkt leczniczy Lamzede) w prowadzeniu pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lamzede w warunkach domowych:

Informacje dla osób należących do fachowego personelu medycznego przepisujących produkt leczniczy LAMZEDE:

- Informacje o ryzyku błędów w podawaniu leku, potencjalnie związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lamzede w warunkach domowych,
- Kryteria kwalifikacji do infuzji w domu,
- Informacje o konieczności dostarczenia materiałów dla pacjentów wszystkim pacjentom otrzymującym infuzje produktu leczniczego Lamzede w domu.

Informacje dla osób należących do fachowego personelu medycznego podających produkt leczniczy LAMZEDE:

- Informacje o ryzyku błędów w podawaniu leku, potencjalnie związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lamzede w warunkach domowych, ze szczególnym uwzględnieniem działań niezbędnych do zapobiegania błędom w podawaniu leku w warunkach domowych,
- Informacje o ryzyku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w tym objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości oraz zalecane działanie w przypadku wystąpienia objawów,
- Informacje o przygotowaniu i podawaniu infuzji produktu leczniczego Lamzede,
- Informacje o konieczności dostarczenia materiałów dla pacjentów wszystkim pacjentom otrzymującym infuzje produktu leczniczego Lamzede w domu.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu uzyskania danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lamzede oraz scharakteryzowania całej populacji pacjentów z alfa-mannozydozą, w tym różnorodność objawów klinicznych, postęp choroby i jej naturalny przebieg, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania w oparciu o odpowiednie źródło danych pochodzących z rejestru pacjentów z alfa-mannozydozą.	Roczne raporty należy składać w ramach ponownej oceny rocznej

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamzede, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welmanaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiołka zawiera 10 mg welmanazy alfa.
Po sporządzeniu jeden ml roztworu zawiera 2 mg welmanazy alfa (10 mg/5 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu fosforan dwuwodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Mannitol
Glicyna
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiołka
5 fiołek
10 fiołek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po sporządzeniu roztworu lek należy natychmiast użyć. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, sporządzony roztwór należy przechowywać w lodówce maksymalnie przez 24 godziny.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Lamzede, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
welmanaza alfa
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lamzede, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji welmanaza alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceutce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Lamzede i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lamzede
3. Jak stosować Lamzede
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Lamzede
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Lamzede i w jakim celu się go stosuje

Lamzede zawiera substancję czynną - welmanazę alfa, należącą do grupy leków stosowanych w enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ). Lek jest stosowany w leczeniu pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą. Podaje się go w leczeniu objawów pozaneurologicznych choroby.

Alfa-mannozydoza jest rzadką chorobą genetyczną spowodowaną brakiem enzymu o nazwie alfa-mannozydaza, który jest potrzebny do rozkładu pewnych związków cukrów (nazywanych „oligosacharydami o dużej zawartości mannozy”) w organizmie. Jeśli brakuje tego enzymu lub nie działa on prawidłowo, te związki cukrów gromadzą się w komórkach oraz powodują przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Typowe objawy tej choroby obejmują charakterystyczne rysy twarzy, opóźnienie rozwoju umysłowego, trudności z kontrolowaniem ruchów, trudności związane ze słuchem i mową, częste zakażenia, zaburzenia kostno-stawowe, bóle mięśni i osłabienie.

Welmanaza alfa jest przeznaczona do zastępowania brakującego enzymu u pacjentów z alfa-mannozydozą.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lamzede

Kiedy nie stosować leku Lamzede

- jeśli pacjent ma uczulenie na welmanazę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Lamzede należy omówić to z lekarzem.

Podczas podawania leku Lamzede mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Reakcje te zazwyczaj występują podczas infuzji lub krótko po infuzji i mogą objawiać się kilkoma objawami, takimi jak miejscowe lub uogólnione reakcje skórne, objawy żołądkowo-jelitowe lub obrzęk gardła, twarzy, warg

lub języka (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Jeśli reakcja nadwrażliwości jest ciężka, zaleca się natychmiastowe przerwanie stosowania leku Lamzede i należy postępować zgodnie z aktualnymi standardami medycznymi dotyczącymi leczenia w nagłych przypadkach. Mniej ciężkie reakcje nadwrażliwości można opanować poprzez tymczasowe przerwanie infuzji lub zmniejszenie szybkości infuzji; lekarz może rozważyć podanie leków stosowanych w leczeniu alergii.

Jeśli pacjent jest leczony lekiem Lamzede, w czasie lub bezpośrednio po kroplówce (infuzji) stosowanej do podania leku, może wystąpić u niego działanie niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Jest to tak zwana **reakcja związana z infuzją**, która czasami może być ciężka.

- Lekarz może zdecydować o pozostawieniu pacjenta na obserwacji co najmniej jedną godzinę po infuzji w związku z reakcjami związanymi z infuzją.
- Reakcje związane z infuzją obejmują zawroty głowy, ból głowy, nudności, niskie ciśnienie tętnicze krwi, zmęczenie i gorączkę. Jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją, **należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza**.
- Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, może on otrzymać dodatkowe leki w celu leczenia przyszłych reakcji lub zapobieżenia ich wystąpieniu. Do leków tych mogą należeć leki stosowane w leczeniu alergii (leki przeciwhistaminowe), leki stosowane w leczeniu gorączki (leki przeciwgorączkowe) i leki stosowane w stanach zapalnych (kortykosteroidy).
- Jeśli reakcja związana z infuzją ma ciężki przebieg, lekarz natychmiast przerwie infuzję i rozpocznie odpowiednie leczenie.
- Jeśli reakcje związane z infuzją są ciężkie i (lub) jeśli lek przestaje działać, lekarz zleci wykonanie badania krwi w celu wykrycia przeciwciał, które mogą wpływać na skuteczność leczenia.
- Zazwyczaj pacjent nadal może otrzymywać Lamzede, nawet jeśli wystąpi u niego reakcja związana z infuzją.

Przeciwciała mogą odgrywać rolę w reakcjach nadwrażliwości i reakcjach związanych z infuzją, obserwowanych podczas stosowania leku Lamzede. Chociaż w trakcie rozwoju klinicznego 24% pacjentów wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi Lamzede, nie stwierdzono wyraźnego związku między mianem przeciwciał a zmniejszeniem skuteczności lub wystąpieniem reakcji nadwrażliwości.

Lamzede a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy otrzymywać **tego leku** w okresie ciąży, **chyba że** lekarz stwierdzi, że jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz omówi to z pacjentką.

Nie wiadomo, czy welmanaza alfa przenika do mleka ludzkiego. Lek Lamzede można stosować podczas karmienia piersią, ponieważ welmanaza alfa nie będzie wchłaniana przez dziecko karmione piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lamzede nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Lamzede zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Lamzede

Ten lek należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu alfa-mannozydozy lub innych, podobnych chorób i powinna go podawać wyłącznie osoba należąca do fachowego personelu medycznego.

Lek Lamzede stosuje się wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego wiedzę na temat leczenia alfa-mannozydozy. Lekarz może poinformować pacjenta, że może być leczony w domu, jeśli pacjent spełnia określone kryteria. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent chce leczyć się w domu.

Dawka

Zalecana dawka leku Lamzede to 1 mg/kg masy ciała, podawana raz na tydzień.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lamzede można podawać dzieciom i młodzieży w takiej samej dawce i z taką samą częstością jak dorosłym.

Podawanie

Lamzede znajduje się w fiolce i ma postać proszku do sporządzania roztworu do infuzji, który przed podaniem zostanie rozpuszczony w wodzie do wstrzykiwań.

Po sporządzeniu roztworu, lek będzie podawany pacjentowi pod nadzorem lekarza za pośrednictwem pompy infuzyjnej (kroplówki) do żyły, przez co najmniej 50 minut.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych występuje w czasie infuzji lub krótko po niej („reakcja związana z infuzją”, patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

W czasie stosowania leku Lamzede u pacjenta mogą wystąpić niektóre z wymienionych niżej objawów.

Ciężkie działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- utrata przytomności (omdlenie, które może być poprzedzone wystąpieniem zawrotów głowy, uczucia pustki w głowie lub dezorientacji),
- ostra niewydolność nerek (osłabienie czynności nerek, które można rozpoznać po zatrzymaniu płynów w organizmie, obrzękach nóg, kostek lub stóp, senności, duszności lub uczuciu zmęczenia),
- nadwrażliwość i ciężka reakcja alergiczna (do objawów należą miejscowe lub rozsiane swędzenie skóry, zawroty głowy, trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka, objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka lub ból w obrębie brzucha, obrzęk gardła, twarzy, warg lub języka).

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów niepożądanych, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- biegunka,
- zwiększenie masy ciała,
- gorączka/podwyższona temperatura ciała.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- wolne bicie serca (bradykardia),
- zasinienie skóry i warg (sinica),
- zachowanie psychotyczne (zaburzenia psychiczne z omamami, trudnościami z jasnym myśleniem i rozumieniem rzeczywistości, lękiem), trudności z zasypianiem, stan splątania, omdlenie, drżenie, zawroty głowy, ból głowy,
- ból jelit (brzucha), podrażnienie żołądka spowodowane kwasami żołądkowymi (refluksowe zapalenie żołądka), nudności, wymioty,
- ból w miejscu podania infuzji, dreszcze, uczucie gorąca, złe samopoczucie, zmęczenie,
- wysypka skórna (pokrzywka), nadmierne pocenie się,
- krwawienie z nosa,
- ból stawów, ból pleców, sztywność stawów, ból mięśni, ból kończyny (rąk, stóp),
- podrażnienie oka, obrzęk powiek, zaczerwienienie oka,
- zwiększony apetyt.

Działania niepożądane – **częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zakażenie wewnętrznej warstwy worka wokół serca (zapalenie wsierdzia),
- czyrak,
- zakażenie wywołane przez bakterie o nazwie gronkowce,
- zmniejszony apetyt,
- pobudzenie, nietrzymanie stolca, nerwowość,
- brak możliwości koordynacji ruchów mięśni,
- senność,
- zwiększone łzawienie,
- głuchota,
- niedomykalność zastawki aortalnej (stan, w którym zastawka aortalna nie zamyka się szczelnie),
- szybkie i (lub) gwałtowne bicie serca,
- niskie ciśnienie krwi,
- kruchość naczyń krwionośnych,
- ból jamy ustnej i gardła,
- świszczący oddech,
- ból podczas przełykania,
- zaczerwienienie skóry,
- obrzęk stawów, zwiększona ciepłota stawów,
- osłabienie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Lamzede

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu proszku lek należy natychmiast użyć. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, sporządzony roztwór można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C.

Nie używać leku, jeśli sporządzony roztwór zawiera **nieprzezroczyste cząstki lub jest przebarwiony**.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Lamzede

- Substancją czynną leku jest welmanaza alfa.
Jedna fiolka zawiera 10 mg welmanazy alfa.
Po rozpuszczeniu proszku jeden ml roztworu zawiera 2 mg welmanazy alfa (10 mg/5 ml).
- Pozostałe składniki to: disodu fosforan dwuwodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny (patrz punkt 2 „Lek Lamzede zawiera sól”), mannitol (E 421) i glicyna.

Jak wygląda Lamzede i co zawiera opakowanie

Lamzede jest białym lub prawie białym proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji w szklanej fiolce.

Każde pudełko tekturowe zawiera 1, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

Wytwórca

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

Z produktu leczniczego Lamzede należy sporządzić roztwór, który jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożylniej.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Instrukcja sporządzania roztworu i podawania

Tylko osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna sporządzać roztwór i podawać produkt Lamzede.

Podczas przygotowywania należy stosować zasady aseptyki. Podczas przygotowywania nie używać igieł z filtrem.

- a) Liczbę fiolek do zastosowania należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecaną dawkę 1 mg/kg mc. ustala się stosując poniższe obliczenia.
- Masa ciała pacjenta [kg] × dawka [mg/kg mc.] = dawka dla pacjenta [mg].
 - Dawka dla pacjenta [mg] podzielona przez 10 mg/fiolkę (zawartość jednej fiolki) = liczba fiolek do sporządzenia roztworu. Jeżeli obliczona liczba fiolek jest ułamkiem, należy ją zaokrąglić w górę do najbliższej liczby całkowitej.
 - Około 30 minut przed sporządzeniem roztworu należy wyjąć wymaganą liczbę fiolek z lodówki. Fiolki powinny osiągnąć temperaturę otoczenia (od 15°C do 25°C) przed sporządzeniem roztworu.

Zawartość każdej fiolki należy rozpuścić wstrzykując powoli 5 ml wody do wstrzykiwań, po wewnętrznej stronie ścianki każdej fiolki. Każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 2 mg welmanazy alfa. Należy podawać wyłącznie objętość roztworu odpowiadającą zalecanej dawce. Przykład:

- masa ciała pacjenta (44 kg) × dawka (1 mg/kg mc.) = dawka dla pacjenta (44 mg).
 - 44 mg dzielone przez 10 mg/fiolkę = 4,4 fiolek, dlatego należy rozpuścić zawartość 5 fiolek.
 - Z całkowitej objętości po rozpuszczeniu należy podać tylko 22 ml (co odpowiada dawce 44 mg).
- b) Proszek należy rozpuszczać w fiolce powoli, dodając wodę do wstrzykiwań po kropli, na wewnętrzną stronę ścianki fiolki, a nie bezpośrednio na liofilizowany proszek. Należy unikać szybkiego wstrzykiwania wody do wstrzykiwań ze strzykawki na proszek, aby zminimalizować tworzenie się piany. Po sporządzeniu roztworu fiolki należy ustawić na stole na około 5-10 minut. Następnie każdą fiolkę należy delikatnie przechylać i obracać przez 15-20 sekund w celu przyspieszenia procesu rozpuszczania. Fiolek nie należy odwracać, wirować ani potrząsać.

- c) Natychmiast po sporządzeniu roztworu należy obejrzeć, czy nie zawiera on cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Roztwór powinien być przejrzysty. **Roztworu nie używać, jeśli widoczne są w nim nieprzezroczyste cząstki lub jeśli zmienił barwę.** Ze względu na specyfikę produktu leczniczego roztwór po sporządzeniu może czasami zawierać białkopodobne cząstki w postaci cienkich, białych pasm lub półprzezroczystych włókienek, które zostaną usunięte przez wbudowany filtr podczas infuzji (patrz punkt e).
- d) Sporządzony roztwór należy powoli pobrać z każdej fiolki, zachowując ostrożność, aby uniknąć powstania piany w strzykawce. Jeśli objętość roztworu przekracza pojemność jednej strzykawki, należy przygotować wymaganą liczbę strzykawek w celu szybkiej wymiany strzykawki podczas infuzji.
- e) Sporządzony roztwór należy podawać za pomocą pompy, przez zestaw do infuzji wyposażony w zintegrowany filtr 0,22 µm o małym stopniu wiązania białek. Całkowitą objętość infuzji ustala się na podstawie masy ciała pacjenta i należy ją podawać przez co najmniej 50 minut. Zaleca się stosowanie zawsze takiego samego rozcieńczenia (2 mg/ml). U pacjentów o masie ciała poniżej 18 kg i otrzymujących mniej niż 9 ml sporządzonego roztworu, szybkość infuzji należy obliczyć w taki sposób, aby czas infuzji wynosił ≥ 50 minut. Maksymalna szybkość infuzji wynosi 25 ml/godzinę. Czas infuzji można obliczyć na podstawie poniższej tabeli:

Masa ciała pacjenta [kg]	Dawka [ml]	Maksymalna szybkość infuzji [ml/h]	Minimalny czas infuzji [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

Masa ciała pacjenta [kg]	Dawka [ml]	Maksymalna szybkość infuzji [ml/h]	Minimalny czas infuzji [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

Masa ciała pacjenta [kg]	Dawka [ml]	Maksymalna szybkość infuzji [ml/h]	Minimalny czas infuzji [min]
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

Masa ciała pacjenta [kg]	Dawka [ml]	Maksymalna szybkość infuzji [ml/h]	Minimalny czas infuzji [min]
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) Po opróżnieniu ostatniej strzykawki należy wymienić strzykawkę, którą podawano lek, na strzykawkę 20 ml, wypełnioną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Przez zestaw do infuzji należy podać pacjentowi 10 ml roztworu chlorku sodu w celu podania pozostałości produktu leczniczego Lamzede, znajdującej się w zestawie.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.