

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Lamzede 10 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg velmanázy alfa*.

Po rekonštitúcii jeden ml roztoku obsahuje 2 mg velmanázy alfa (10 mg/5 ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

*Velmanáza alfa sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA v cicavčích bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO).

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok

Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Enzymová substitučná terapia u pacientov s miernou až stredne závažnou alfa-manozidózou pre liečbu iných ako neurologických prejavov. Pozri časti 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba má byť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s alfa-manozidózou alebo s podávaním iných enzýmových substitučných terapií (*Enzyme Replacement Therapies*, ERT) v prípade lyzozomálnych ochorení. Lamzede má podávať zdravotnícky pracovník, ktorý je schopný zvládnuť ERT a naliehavé zdravotné stavy.

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim je 1 mg/kg telesnej hmotnosti s podávaním raz týždenne intravenóznou infúziou s kontrolovanou rýchlosťou.

Účinky liečby velmanázou alfa sa majú pravidelne vyhodnocovať a v prípadoch, keď sa nepozoruje žiadny jasný prínos, sa má zvážiť prerušenie liečby.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

K dispozícii nie sú žiadne údaje a nie je opísané žiadne relevantné použitie u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Spôsob podávania

Iba na podanie intravenóznou infúziou.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním

Rekonštituovaný roztok má byť číry. Nepoužívajte ho, ak sa v ňom spozorujú nepriehľadné častice alebo ak zmenil farbu (pozri časť 6.6).

Rekonštituovaný roztok lieku Lamzede sa má podávať použitím infúznej súpravy vybavenej pumpou a zaradeným filtrom 0,22 µm s nízkym viazaním bielkovín. Trvanie infúzie sa má vypočítať individuálne s ohľadom na maximálnu rýchlosť infúzie 25 ml/hodinu, aby sa kontrolovalo proteínové zaťaženie. Infúzia má trvať minimálne 50 minút. Ak je to podľa úsudku lekára klinicky vhodné, môže sa predpísať pomalšia rýchlosť infúzie, napríklad na začiatku liečby alebo v prípade predchádzajúcich reakcií súvisiacich s infúziou (*Infusion-related Reactions*, IRR).

Výpočet rýchlosti infúzie a trvania infúzie podľa telesnej hmotnosti je uvedený v tabuľke v časti 6.6.

U pacienta sa má po infúzii podľa klinického stavu a úsudku lekára aspoň jednu hodinu sledovať prípadný výskyt IRR. Ďalšie pokyny sú uvedené v časti 4.4.

Infúzia v domácom prostredí

Pre pacientov, ktorí dobre znášajú infúzie, sa môže zväziť infúzne podávanie lieku Lamzede v domácom prostredí. Rozhodnutie prepustiť pacienta na domáce infúzie sa má urobiť po vyhodnotení a odporúčaní ošetrojúceho lekára. Pacienti, u ktorých sa počas domácich infúzií vyskytnú reakcie súvisiace s infúziou, vrátane reakcií z precitlivenosti alebo anafylaktických reakcií, musia podľa závažnosti reakcie okamžite **znižovať rýchlosť infúzie** alebo **zastaviť infúziu** a vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka. Dávka a rýchlosť infúzie v domácom prostredí majú zostať rovnaké, ako sa používali v nemocnici. Môžu sa zmeniť len pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka a ošetrojúceho lekára.

Pred začatím podávania domácich infúzií majú ošetrojúci lekár a/alebo zdravotná sestra pacienta a/alebo opatrovateľ a náležite zaučiť.

4.3 Kontraindikácie

Závažná alergická reakcia na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné zváženie týkajúce sa liečby

Keďže nárast poškodenia koncového orgánu v priebehu času pokračuje, je ťažšie ho liečbou zvrátiť alebo preukázať zlepšenie. Tak ako v prípade iných enzýmových substitučných terapií, velmanáza alfa neprechádza hematoencefalickou bariérou. Ošetrojúci lekár má zohľadniť skutočnosť, že podanie velmanázy alfa neovplyvní nezvratné komplikácie (t. j. kostrové deformity, dyzostózu multiplex, neurologické prejavy a poruchu kognitívnych funkcií).

Precitlivenosť

U pacientov v klinických štúdiách boli hlásené reakcie z precitlivenosti. Pri podávaní velmanázy alfa má byť pripravená dostupná náležitá lekárska pomoc. V prípade výskytu závažnej alergickej alebo anafylactickej reakcie sa odporúča okamžité prerušenie liečby velmanázou alfa a postup v súlade s aktuálnymi lekáorskými normami pre liečbu naliehavých stavov.

Reakcia súvisiaca s infúziou

Podanie velmanázy alfa môže vyvolať IRR vrátane anafylaktoidnej reakcie (pozri časť 4.8). IRR pozorované v klinických štúdiách s velmanázou alfa sa vyznačovali rýchlym nástupom príznakov a boli mierne až stredne závažné.

Liečba IRR má byť založená na závažnosti reakcie a zahŕňa spomalenie rýchlosti infúzie, liečbu liekmi ako sú antihistaminiká, antipyretiká a/alebo kortikosteroidy, a/alebo ukončenie a opätovné začatie liečby s predĺžením trvania infúzie. Podanie antihistaminík a/alebo kortikosteroidov pred začatím liečby môže zabrániť následným reakciám v prípadoch, keď sa vyžadovala symptomatická liečba. Počas klinických štúdií neboli zvyčajne väčšine pacientov pred podaním infúzie velmanázy alfa podávané lieky.

V prípade, že sa počas infúzie alebo bezprostredne po infúzii objavia príznaky ako napríklad angioedém (opuch jazyka alebo hrdla), obštrukcia horných dýchacích ciest alebo hypotenzia, existuje podozrenie na anafylaxiu alebo anafylaktoidnú reakciu. V takom prípade sa má liečba antihistaminikami a kortikosteroidmi považovať za vhodnú. V najzávažnejších prípadoch je potrebné dodržiavať aktuálne lekárske normy pre liečbu naliehavých stavov.

U pacienta sa má po infúzii podľa úsudku ošetrojúceho lekára jednu hodinu alebo dlhšie sledovať prípadný výskyt IRR.

Imunogenita

Protilátky môžu zohrávať určitú úlohu pri reakciách súvisiacich s liečbou pozorovaných pri použití velmanázy alfa. Na ďalšie posúdenie súvislosti je v prípade vzniku závažných IRR alebo v prípade nedostatku alebo straty liečebného účinku potrebné pacientov vyšetriť na prítomnosť protilátok proti velmanáze alfa. V prípade, že sa stav pacienta počas ERT zhorší, má sa zväziť ukončenie liečby.

Existuje možnosť imunogenity.

V exploračných a pivotných klinických štúdiách, a to kedykoľvek počas liečby, sa u 8 pacientov z 33 (24 %) vyvinuli protilátky triedy IgG proti velmanáze alfa.

V pediatrickej klinickej štúdií sa u pacientov mladších ako 6 rokov vytvorili protilátky triedy IgG proti velmanáze alfa u 4 pacientov z 5 (80 %). V tejto štúdií sa vykonal test imunogenity inou a citlivejšou metódou, a preto bola incidencia pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky IgG proti velmanáze alfa vyššia, ale nie porovnateľná s údajmi z predchádzajúcich štúdií.

Medzi titrami protilátok (hladina protilátok IgG proti velmanáze alfa) a znížením účinnosti alebo výskytom anafylaxie alebo iných reakcií z precitlivenosti nebola zistená žiadna jasná súvislosť.

Nepreukázal sa vplyv vývoja protilátok na klinickú účinnosť alebo bezpečnosť.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití velmanázy alfa u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Aj keď cieľom velmanázy alfa je normalizovať alfa-manozidázu u pacientov s alfa-manozidózou, počas gravidity sa neodporúča používanie Lamzede, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu velmanázou alfa.

Dojčenie

Nie je známe, či sa velmanáza alfa alebo jej metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Napriek tomu sa absorpcia velmanázy alfa obsiahnutej v prijatom mlieku u dojčeného dieťaťa považuje za minimálnu, a preto sa neočakávajú žiadne neobvyklé účinky. Lamzede sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch velmanázy alfa na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali zníženie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lamzede nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami boli zvýšenie telesnej hmotnosti (15 %), IRR (13 %), hnačka (10 %), bolesť hlavy (7 %), artralgia (7 %), zvýšená chuť do jedla (5 %) a bolesť v končatinách (5 %).

Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola nezávažná. Medzi IRR patrí precitlivosť pozorovaná u 3 pacientov a anafylaktoidná reakcia pozorovaná u 1 pacienta. Tieto reakcie mali miernu až stredne závažnú intenzitu.

Celkove sa zaznamenali 4 závažné nežiaduce reakcie (strata vedomia u 1 pacienta, akútne zlyhanie obličiek u 1 pacienta, triaška a hypertermia u 1 pacienta). Vo všetkých prípadoch došlo k zotaveniu pacientov bez následkov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré zobrazujú expozíciu 38 pacientov liečených velmanázou alfa v klinických štúdiách, sú uvedené nižšie v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov a preferovaného pojmu na základe konvencie označovania frekvencie podľa databázy MedDRA. V rámci každého zoskupenia podľa frekvencie sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí podľa klesajúcej závažnosti. Frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií, štúdií bezpečnosti po uvedení lieku na trh a spontánných hlásení u pacientov s alfa-manozidózou liečených velmanázou alfa

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	prenášač bakteriálneho ochorenia	neznáme
	endokarditída	neznáme
	furunkel	neznáme
	stafylokoková infekcia	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť ⁽¹⁾	časté
	anafylaktoidná reakcia ⁽¹⁾	časté
Poruchy metabolizmu a výživy	zvýšená chuť do jedla	časté
	znížená chuť do jedla	neznáme
Psychické poruchy	psychotické správanie	časté
	počiatočná nespavosť	časté
	agitovanosť	neznáme
	enkopréza	neznáme
	psychotická porucha	neznáme
	nervozita	neznáme
Poruchy nervového systému	strata vedomia ⁽²⁾	časté
	tremor	časté
	stav zmätenosti	časté
	synkopa	časté
	bolesť hlavy	časté
	závraty	časté
	ataxia	neznáme
	porucha nervového systému	neznáme
somnolencia	neznáme	
Poruchy oka	edém očných viečok	časté
	podráždenie očí	časté
	očná hyperémia	časté
	zvýšené slzenie	neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	hluchota	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	cyanóza ⁽¹⁾	časté
	bradykardia	časté
	nedostatočnosť aortálnej chlopne	neznáme
	palpitácie	neznáme
	tachykardia	neznáme
Poruchy ciev	hypotenzia	neznáme
	vaskulárna fragilita	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	časté
	orofaryngeálna bolesť	neznáme
	faryngeálny edém	neznáme
	sipot	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	veľmi časté
	vracanie ⁽¹⁾	časté
	bolesť v hornej časti brucha	časté
	nauzea ⁽¹⁾	časté
	bolesť brucha	časté
	refluxná gastritída	časté
odynofágia	neznáme	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	urtikária ⁽¹⁾	časté
	hyperhidróza ⁽¹⁾	časté
	angioedém	neznáme
	erytém	neznáme
	vyrážka	neznáme

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	časté
	bolesť v končatinách	časté
	stuhnutosť kĺbov	časté
	myalgia	časté
	bolesť chrbta	časté
	opuch kĺbov	neznáme
	zvýšená teplota kĺbov	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	akútne zlyhanie obličiek ⁽²⁾	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia ⁽¹⁾	veľmi časté
	triaška ⁽¹⁾	časté
	bolesť v mieste katétra	časté
	pocit horúčavy ⁽¹⁾	časté
	únava	časté
	malátnosť ⁽¹⁾	časté
	asténia	neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie telesnej hmotnosti	veľmi časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	bolesť hlavy v dôsledku liečebného postupu	časté
	reakcia súvisiaca s infúziou	neznáme

⁽¹⁾ Preferované pojmy považované za IRR v súlade s opisom v časti uvedenej nižšie.

⁽²⁾ Vybratá nežiaduca reakcia v súlade s opisom v časti uvedenej nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcia súvisiaca s infúziou

U 13 % pacientov (5 z 38 pacientov) boli v klinických štúdiách hlásené IRR (vrátane precitlivenosti, cyanózy, nauzey, vracania, pyrexie, triašky, pocitu horúčavy, malátnosti, urtikárie, anafylaktoidnej reakcie a hyperhidrózy). Všetky boli mierne alebo stredne závažné a 2 z nich boli hlásené ako závažné nežiaduce reakcie (pozri časť 5.1). Všetci pacienti, ktorí mali IRR, sa zotavili.

Akútne zlyhanie obličiek

V klinických štúdiách sa u jedného pacienta vyskytlo akútne zlyhanie obličiek, ktoré sa považuje za možno súvisiace so skúšanou liečbou. Akútne zlyhanie obličiek bolo stredne závažné a viedlo k dočasnému prerušeniu skúšanej liečby a do 3 mesiacov úplne vymizlo. Súbežná dlhodobá liečba vysokými dávkami ibuprofenu bola zaznamenaná počas výskytu tejto príhody.

Strata vedomia

U jedného pacienta bola hlásená jedna príhoda straty vedomia počas liečby v klinických skúšaníach. Táto príhoda sa vyskytla 8 dní po poslednej infúzii a po 14 mesiacoch liečby. Spojitosť so skúšaným liekom sa nedala vylúčiť napriek dlhému obdobiu, ktoré ubehlo od poslednej infúzie po výskyt príhody. Pacient sa zotavil do niekoľkých sekúnd a následne bol odvezený do nemocnice, kde dostal infúziu chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a po 6-hodinovom pozorovaní bol prepustený. Pacient pokračoval v štúdiu bez zmeny úrovne dávky. Nepozorovala sa žiadna iná súvisiaca príhoda straty vedomia v klinických podmienkach ani po uvedení lieku na trh.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 6 rokov

V klinickej štúdiu dostávalo velmanázu alfa celkovo 5 pacientov s alfa-manozidózou mladších ako 6 rokov. Bezpečnostný profil bol podobným profilu, ktorý sa pozoroval v predchádzajúcich štúdiách, s podobnou frekvenciou, typom a závažnosťou nežiaducich udalostí.

Deti vo vekovej skupine 6 až 17 rokov

Bezpečnostný profil velmanázy alfa v klinických štúdiách zahŕňajúcich deti a dospelých bol podobný ako u dospelých pacientov. Na začiatku štúdie bolo celkovo 58 % pacientov (19 z 33) s alfa-manozidózou, ktorí dostávali v klinických štúdiách velmanázu alfa, vo veku 6 až 17 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním velmanázou alfa nie sú žiadne skúsenosti. V klinických štúdiách bola maximálnou dávkou velmanázy alfa jednorazová dávka 100 jednotiek/kg (čo zodpovedá približne 3,2 mg/kg). Počas infúzie tejto vyššej dávky sa u jedného pacienta pozorovala horúčka miernej intenzity a krátkym trvaním (5 hodín). Nebola podaná žiadna liečba.

Informácie o liečbe nežiaducich reakcií sú uvedené v častiach 4.4 a 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy.
ATC kód: A16AB15.

Mechanizmus účinku

Velmanáza alfa, liečivo lieku Lamzede, je rekombinantná forma ľudskej alfa-manozidázy. Aminokyselinová sekvencia monoméneho proteínu je identická s prirodzene sa vyskytujúcim ľudským enzýmom alfa-manozidázou. Velmanáza alfa je určená na doplnenie alebo nahradenie prirodzenej alfa-manozidázy, čo je enzým, ktorý katalyzuje postupné odbúravanie hybridných a komplexných oligosacharidov s vysokým obsahom manózy v lyzozóme, čím sa znižuje množstvo nahromadených oligosacharidov bohatých na manózu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Celkovo 33 pacientov zahrnutých do exploračných a pivotných štúdií (20 mužov a 13 žien vo veku 6 až 35 rokov) bolo v rámci piatich klinických štúdií liečených velmanázou alfa. Pacienti boli diagnostikovaní na základe aktivity alfa-manozidázy < 10 % normálnej aktivity v krvných leukocytoch. Pacienti s najzávažnejším rýchlo sa vyvíjajúcim fenotypom (so zhoršením do jedného roka a s postihnutím centrálnej nervovej sústavy) boli vylúčení. Na základe tohto kritéria boli zaradení pacienti s miernou až stredne závažnou formou ochorenia, u ktorých sa závažnosť ochorenia prejavovala heterogénne so schopnosťou absolvovať záťažové testy, veľkou variabilitou klinických prejavov a vekom pri nástupe ochorenia.

Celkové účinky liečby sa hodnotili v oblasti farmakodynamických vlastností (pokles hladiny oligosacharidov v sére), funkčnej oblasti (trojminútový test výstupu po schodoch (3MSCT), šesťminútový test chôdzou (6MWT) a percento predpokladanej vitálnej kapacity počas úsilného výdychu (forced vital capacity, FVC)) a oblasti kvality života (podľa indexu zdravotného postihnutia (disability index) dotazníka na posúdenie zdravotného stavu v detstve (childhood health assessment questionnaire, CHAQ) a CHAQ-VAS pre bolesť (vizuálna analógová stupnica)).

V pivotnej multicentrickej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií fázy III s paralelnými skupinami (rhLAMAN-05) sa počas 52 týždňov skúmala účinnosť a bezpečnosť opakovaného podávania velmanázy alfa v dávke 1 mg/kg podávanej týždenne vo forme intravenózneho infúzie. Do štúdie bolo zaradených celkovo 25 pacientov vrátane 12 pediatrických pacientov (vekový rozsah: 6 až 17 rokov, stredná hodnota: 10,9 roka) a 13 dospelých pacientov (vekový rozsah: 18 až 35 rokov, stredná hodnota: 24,6). Všetci pacienti okrem jedného pacienta boli velmanázou alfa liečení prvýkrát. Spolu 15 pacientov (7 pediatrickí a 8 dospelí) dostávalo liečivo a 10 pacientov dostávalo placebo (5 pediatrickí a 5 dospelí). Výsledky (koncentrácia oligosacharidov v sére, 3MSCT, 6MWT a FVC%) sú uvedené v tabuľke 2. Preukázaný bol farmakodynamický účinok so štatisticky významným znížením hladiny oligosacharidov v sére v porovnaní s placebom. Výsledky pozorované u pacientov mladších ako 18 rokov preukázali zlepšenie. U pacientov starších ako 18 rokov sa preukázala stabilizácia. Číselné zlepšenie väčšiny klinických cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom (2 až 8 %) pozorovaných počas roku sledovania môže nasvedčovať schopnosti velmanázy alfa spomaliť progresiu existujúceho ochorenia.

Tabuľka 2: Výsledky získané z placebom kontrolovanej klinickej štúdie rhLAMAN-05 (zdrojové údaje: rhLAMAN-05)

Pacienti	Liečba velmanázou alfa po dobu 12 mesiacov (n = 15)		Liečba placebom po dobu 12 mesiacov (n = 10)		Velmanáza alfa vs. placebo
	Východisková a skutočná hodnota (priemerná hodnota (SD))	Absolútna zmena oproti východiskovému stavu (priemerná hodnota)	Východisková a skutočná hodnota (priemerná hodnota (SD))	Absolútna zmena oproti východiskovému stavu (priemerná hodnota)	Upravený priemerný rozdiel
Koncentrácia oligosacharidov v sére (µmol/l)					
Celkovo⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95 % IS] hodnota p		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p < 0,001
< 18 rokov⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
≥ 18 rokov⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
3MSCT (kroky/min.)					
Celkovo⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95 % IS] hodnota p		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p = 0,406
< 18 rokov⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
≥ 18 rokov⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
6MWT (metre)					
Celkovo⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[95 % IS] hodnota p		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p = 0,692
< 18 rokov⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
≥ 18 rokov⁽²⁾	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-

Pacienti	Liečba velmanázou alfa po dobu 12 mesiacov (n = 15)		Liečba placebom po dobu 12 mesiacov (n = 10)		Velmanáza alfa vs. placebo
	Východisková skutočná hodnota (priemerná hodnota (SD))	Absolútna zmena oproti východiskovému stavu (priemerná hodnota)	Východisková skutočná hodnota (priemerná hodnota (SD))	Absolútna zmena oproti východiskovému stavu (priemerná hodnota)	Upravený priemerný rozdiel
FVC (% predpokladanej hodnoty)					
Celkovo ⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95 % IS] hodnota p		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p = 0,278
< 18 rokov ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
≥ 18 rokov ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Celkovo: uvádza sa upravená priemerná zmena a upravený priemerný rozdiel na základe odhadu podľa modelu ANCOVA.

⁽²⁾ Podľa veku: uvádza sa neupravená priemerná hodnota a smerodajná odchýlka (SD).

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť velmanázy alfa sa skúmali v nekontrolovanej, otvorenej klinickej štúdií fázy III (rhLAMAN-10) u 33 pacientov (19 pediatrických pacientov a 14 dospelých pacientov vo veku od 6 do 35 rokov na začiatku liečby), ktorí sa predtým zúčastnili klinických štúdií s velmanázou alfa. Združením kumulatívnych databáz zo všetkých štúdií s velmanázou alfa bola vytvorená integrovaná databáza. V sérových hladinách oligosacharidov, 3MSCT, pľúcnych funkciách, sérových IgG a EQ-5D-5L (euro quality of life-5 dimensions (Euro kvalita života – 5 oblastí)) boli v priebehu času až do posledného pozorovania zistené štatisticky významné zlepšenia (tabuľka 3). Účinky velmanázy alfa boli zreteľnejšie u pacientov mladších ako 18 rokov.

Tabuľka 3: Zmena klinických cieľových ukazovateľov od východiskového stavu do posledného pozorovania v štúdií rhLAMAN-10 (zdrojové údaje: rhLAMAN-10)

Parameter	Pacienti n = 33	Východisková skutočná hodnota (priemerná hodnota (SD))	% zmena posledného pozorovania oproti východiskovému stavu (SD)	Hodnota p [95 % IS]
Koncentrácia oligosacharidov v sére (µmol/l)	celkovo	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (kroky/min.)	celkovo	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metre)	celkovo	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% predpokladanej hodnoty)	celkovo	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Údaje naznačujú, že priaznivé účinky liečby velmanázou alfa sa znižujú s nárastom zaťaženia ochorením a respiračných infekcií súvisiacich s ochorením.

Následná multiparametrická analýza pacientov s odpoveďou na liečbu potvrdzuje prínos dlhšej liečby velmanázou alfa u 87,9 % pacientov s odpoveďou na liečbu najmenej v 2 oblastiach pri poslednom pozorovaní (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Multiparametrická analýza pacientov s odpoveďou na liečbu: MCID⁽¹⁾ v miere odpovede pacientov reagujúcich na liečbu podľa cieľových ukazovateľov a oblastí (zdrojové údaje: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Oblasť	Kritérium	Miera odpovede pacientov reagujúcich na liečbu		
		štúdia rhLAMAN-05 n = 25		štúdia rhLAMAN-10 n = 33
		placebo 12 mesiacov	Lamzede 12 mesiacov	Lamzede posledné pozorovanie
Farmakodynamická oblasť	oligosacharidy	20,0 %	100 %	91,0 %
Odpoveď vo farmakodynamicknej oblasti	oligosacharidy	20,0 %	100 %	91,0 %
Funkčná oblasť	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Odpoveď vo funkčnej oblasti	spolu	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Kvalita života	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Oblasť kvality života	spolu	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Celková odpoveď	tri oblasti	0	13,3 %	45,5 %
	dve oblasti	30,0 %	73,3 %	42,4 %
	jedna oblasť	30,0 %	13,3 %	9,1 %
	žiadne oblasti	40,0 %	0	3,0 %

⁽¹⁾ MCID: minimálny klinicky významný rozdiel.

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 6 rokov

Použitie velmanázy alfa u detí mladších ako 6 rokov je podporované dôkazmi z klinickej štúdie rhLAMAN08.

Pri používaní velmanázy alfa u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov s alfa-manozidózou sa celkovo nevyskytli žiadne bezpečnostné problémy. U 4 z 5 pacientov sa počas štúdie vyvinuli protilátky proti velmanáze alfa a u 3 pacientov sa vytvorili neutralizačné/inhibičné protilátky. 2 pacienti (obaja pozitívni na protilátky proti velmanáze alfa) mali celkovo 12 IRR, z ktorých všetky sa dali liečiť, pričom žiadna z nich nevedla k ukončeniu liečby v rámci štúdie. Dve IRR boli vyhodnotené ako závažné a vyriešili sa už v deň výskytu. V prípade potreby sa ako opatrenie na ďalšie zníženie rizík súvisiacich s IRR použila premedikácia pred infúziou. Analýza účinnosti preukázala zníženie koncentrácií oligosacharidov v sére, zvýšenie hladín IgG a naznačila zlepšenie vytrvalosti a sluchu. Chýbajúca akumulácia velmanázy alfa v rovnovážnom stave a výsledky bezpečnosti/účinnosti potvrdzujú, že dávka 1 mg/kg je vhodná pre pediatrických pacientov (mladších ako 6 rokov). Štúdia naznačuje prínosy skorej liečby velmanázou alfa u detí mladších ako 6 rokov.

Deti vo veku 6 až 17 rokov

Použitie velmanázy alfa vo vekovej skupine 6 až 17 rokov je podložené dôkazmi z klinických štúdií u pediatrických (19 z 33 pacientov zaradených do exploračných a pivotných štúdií) a dospelých pacientov.

Registrácia za mimoriadnych okolností

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov s ochorením alfa-manozidóza nie sú žiadne zjavné farmakokinetické rozdiely medzi pohlaviami.

Absorpcia

Lamzede sa podáva intravenóznou infúziou. Po infúznom podávaní 1 mg/kg velmanázy alfa raz za týždeň bola priemerná hodnota maximálnej koncentrácie v plazme v ustálenom stave približne na úrovni 8 µg/ml a dosiahla sa za 1,8 hodiny po začatí podávania, čo zodpovedá priemernej dobe trvania infúzie.

Distribúcia

Ako sa očakáva v prípade proteínu tejto veľkosti, distribučný objem v rovnovážnom stave bol nízky (0,27 l/kg), čo svedčí o distribúcii obmedzenej na plazmu. Klírens velmanázy alfa z plazmy (priemerná hodnota 6,7 ml/h/kg) je konzistentný s rýchlym bunkovým absorbovaním velmanázy alfa prostredníctvom receptorov manózy.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že metabolická dráha velmanázy alfa bude podobná ostatným prirodzene sa vyskytujúcim proteínom, ktoré sa rozkladajú na malé peptidy a nakoniec na aminokyseliny.

Eliminácia

Po skončení infúzie klesajú plazmatické koncentrácie velmanázy alfa dvojfázovo s priemerným terminálnym polčasom eliminácie približne 30 hodín.

Linearita/nelinearita

Velmanáza alfa vykazovala lineárny farmakokinetický profil (t. j. prvého rádu) a hodnoty C_{max} a AUC sa zvyšovali úmerne dávke v rozmedzí dávok od 0,8 do 3,2 mg/kg (čo zodpovedá 25 a 100 jednotkám/kg).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Velmanáza alfa je proteín, o ktorom sa predpokladá, že sa metabolicky rozkladá na aminokyseliny. Proteíny väčšie ako 50 000 Da, ako napríklad velmanáza alfa, nie sú vylučované obličkami. Preto sa neočakáva, že by porucha funkcie pečene a obličiek ovplyvňovala farmakokinetické vlastnosti velmanázy alfa.

Starší pacienti (vo veku \geq 65 rokov)

Keďže v Európe neboli identifikovaní žiadni pacienti starší ako 41 rokov, neočakáva sa žiadne významné používanie u starších pacientov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje pediatrických pacientov sú rovnaké ako údaje u dospelých populácie. Konkrétne, neprítomnosť akumulácie velmanázy alfa v rovnovážnom stave, ako aj údaje o bezpečnosti/účinnosti potvrdili, že dávka 1 mg/kg je vhodná aj pre pacientov mladších ako 6 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, juvenilnej toxicity a reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
manitol (E 421)
glycín

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Rekonštituovaný infúzny roztok

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, doba a podmienky uchovávania pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a doba uchovávania by zvyčajne nemala prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte a prepravujete v chlade (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka (sklo typu I) s brómobutylovou gumenou zátkou, hliníkovým uzáverom a polypropylénovým vyklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg velmanázy alfa.

Veľkosti balenia: 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lamzede vyžaduje rekonštitúciu a je určený iba na podanie intravenóznou infúziou.

Každá injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie.

Pokyny na rekonštitúciu a podávanie

Lamzede má rekonštituovať a podávať zdravotnícky pracovník.

Počas prípravy sa má používať aseptická technika. Počas prípravy sa nesmú používať ihly s filtrom.

- a) Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú použiť, sa má vypočítať na základe hmotnosti každého pacienta. Odporúčaná dávka pri 1 mg/kg sa stanoví pomocou nasledovného výpočtu:
- hmotnosť pacienta (kg) × dávka (mg/kg) = pacientova dávka (v mg),
 - pacientova dávka (v mg) delená dávkou 10 mg/injekčnú liekovku (obsah jednej injekčnej liekovky) = počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu; ak počet vypočítaných injekčných liekoviek obsahuje desatinné číslo, má sa zaokrúhliť na najbližšie celé číslo,
 - približne 30 minút pred rekonštitúciou sa má z chladničky vybrať potrebný počet injekčných liekoviek. Injekčné liekovky majú pred rekonštitúciou dosiahnuť teplotu okolia (15 °C - 25 °C).

Každá injekčná liekovka sa rekonštituuje pomalým vstreknutím 5 ml vody na injekcie po vnútornej stene každej injekčnej liekovky. Každý ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 2 mg velmanázy alfa. Má sa podať iba množstvo zodpovedajúce odporúčanej dávke.

Príklad:

- hmotnosť pacienta (44 kg) × dávka (1 mg/kg) = pacientova dávka (44 mg),
 - 44 mg delených dávkou 10 mg/injekčnú liekovku = 4,4 injekčnej liekovky, preto sa má rekonštituovať 5 injekčných liekoviek.
 - Z celkového rekonštituovaného objemu sa má podať len 22 ml (čo zodpovedá 44 mg).
- b) Prášok sa má rekonštituovať v injekčnej liekovke pomalým pridávaním (po kvapkách) vody na injekcie po vnútornej stene injekčnej liekovky, a nie priamo na lyofilizovaný prášok. Aby sa minimalizovalo penenie, je potrebné sa vyhnúť silnému vytlačeniu vody na injekcie z injekčnej striekačky na prášok. Rekonštituované injekčné liekovky majú stáť na stole asi 5 – 10 minút. Potom sa má každá injekčná liekovka nakloniť a 15 – 20 sekúnd jemne otáčať, aby sa podporil proces rozpúšťania. Injekčná liekovka sa nemá prevracať, pretrepávať ani sa ňou nemá krúžiť.
- c) Po rekonštitúcii sa má roztok ihneď vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a nezmenil farbu. Roztok má byť číry a **ak sa v ňom spozorujú nepriehľadné častice alebo ak zmenil farbu, nemá sa používať**. Vzhľadom na charakter lieku môže rekonštituovaný roztok niekedy obsahovať určité proteínové častice vo forme tenkých bielych zhlukov alebo priesvitných vlákien, ktoré sa odstránia pomocou integrovaného filtra počas infúzie (pozri bod e).
- d) Rekonštituovaný roztok sa má opatrne pomaly natiahnuť z jednotlivých injekčných liekoviek do injekčnej striekačky, aby sa zabránilo peneniu v nej. Ak objem roztoku prekročí kapacitu jednej injekčnej striekačky, má sa pripraviť požadovaný počet injekčných striekačiek, aby sa mohla počas infúzie vykonať rýchla výmena injekčnej striekačky.
- e) Rekonštituovaný roztok sa má podávať použitím infúznej súpravy vybavenej pumpou a zaradeným filtrom 0,22 µm s nízkym viazaním bielkovín. Celkový objem infúzie sa určuje podľa hmotnosti pacienta a má sa podávať minimálne po dobu 50 minút. Odporúča sa vždy používať rovnaké riedenie (2 mg/ml). V prípade pacientov s hmotnosťou nižšou ako 18 kg, ktorým sa podáva menej ako 9 ml rekonštituovaného roztoku, sa má rýchlosť infúzie vypočítať tak, aby sa infúzia podávala po dobu ≥ 50 minút. Maximálna rýchlosť infúzie je 25 ml/hodinu (pozri časť 4.2). Dobu podávania infúzie možno vypočítať podľa nasledujúcej tabuľky:

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximálna rýchlosť infúzie (ml/h)	Mini-málna doba podávania infúzie (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

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximálna rýchlosť infúzie (ml/h)	Mini-málna doba podávania infúzie (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

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximálna rýchlosť infúzie (ml/h)	Mini-málna doba podávania infúzie (min)
11	5,5	6,6	50
12	6	7,2	50
13	6,5	7,8	50
14	7	8,4	50
15	7,5	9	50
16	8	9,6	50
17	8,5	10,2	50
18	9	10,8	50
19	9,5	11,4	50
20	10	12	50
21	10,5	12,6	50
22	11	13,2	50
23	11,5	13,8	50
24	12	14,4	50
25	12,5	15	50
26	13	15,6	50
27	13,5	16,2	50
28	14	16,8	50
29	14,5	17,4	50
30	15	18	50
31	15,5	18,6	50
32	16	19,2	50
33	16,5	19,8	50
34	17	20,4	50
35	17,5	21	50
36	18	21,6	50
37	18,5	22,2	50
38	19	22,8	50
39	19,5	23,4	50
40	20	24	50
41	20,5	24,6	50
42	21	25	50
43	21,5	25	52
44	22	25	53
45	22,5	25	54
46	23	25	55
47	23,5	25	56
48	24	25	58
49	24,5	25	59
50	25	25	60
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximálna rýchlosť infúzie (ml/h)	Mini-málna doba podávania infúzie (min)
59	29,5	25	71
60	30	25	72
61	30,5	25	73
62	31	25	74
63	31,5	25	76
64	32	25	77
65	32,5	25	78
66	33	25	79
67	33,5	25	80
68	34	25	82
69	34,5	25	83
70	35	25	84
71	35,5	25	85
72	36	25	86
73	36,5	25	88
74	37	25	89
75	37,5	25	90
76	38	25	91
77	38,5	25	92
78	39	25	94
79	39,5	25	95
80	40	25	96
81	40,5	25	97
82	41	25	98
83	41,5	25	100
84	42	25	101
85	42,5	25	102
86	43	25	103
87	43,5	25	104
88	44	25	106
89	44,5	25	107
90	45	25	108
91	45,5	25	109
92	46	25	110
93	46,5	25	112
94	47	25	113
95	47,5	25	114
96	48	25	115
97	48,5	25	116
98	49	25	118
99	49,5	25	119

- f) Keď bude posledná injekčná striekačka prázdna, dávková injekčná striekačka sa nahradí 20 ml injekčnou striekačkou naplnenou injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Prostredníctvom infúzneho systému sa má podať 10 ml roztoku chloridu sodného, aby sa pacientovi infúzne podala aj časť lieku Lamzede zostávajúca v katetri.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. marca 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a so všetkými následnými aktualizáciami uverejnenými na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred začatím používania Lamzede v domácom prostredí v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť o obsahu a formáte edukačného programu, vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu s národným kompetentným úradom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Lamzede uvádza na trh, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať liek Lamzede, poskytnutý edukačný balíček zahŕňajúci „Príručku pre zdravotníckych pracovníkov ošetrojúcich pacientov s alfa-manozidózou (Príručka pre zdravotníckych pracovníkov)“.

Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov:

Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov zahŕňajú nasledujúce prvky:

- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
- Súhrn charakteristických vlastností lieku

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov:

Na minimalizáciu rizika reakcií z precitlivenosti a chýb pri podávaní lieku infúziou v domácom prostredí obsahuje Príručka pre zdravotníckych pracovníkov nasledujúce kľúčové bezpečnostné informácie poskytujúce podporu zdravotníckym pracovníkom (predpisujúcim a/alebo podávajúcim Lamzede) pri liečbe pacientov dostávajúcich Lamzede v domácom prostredí:

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov predpisujúcich liek LAMZEDE:

- Informácie o rizikách chýb pri podávaní lieku, ktoré môžu súvisieť s používaním lieku Lamzede v domácom prostredí,
- Kritériá na stanovenie spôsobilosti pre domáce podávanie infúzií,
- Informácie o potrebe poskytnúť materiál pre pacientov všetkým pacientom, ktorí dostávajú domáce infúzie lieku Lamzede.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov podávajúcich liek LAMZEDE:

- Informácie o rizikách chýb pri podávaní lieku, ktoré môžu súvisieť s používaním lieku Lamzede v domácom prostredí so zameraním na opatrenia potrebné na zabránenie chybám počas podávania lieku, ku ktorým môže dôjsť v domácom prostredí,
- Informácie o rizikách reakcií z precitlivenosti vrátane prejavov a príznakov precitlivenosti a odporúčaných opatrení pri výskyte príznakov,
- Informácie o príprave a podávaní infúzií lieku Lamzede,
- Informácie o potrebe poskytnúť materiál pre pacienta všetkým pacientom, ktorí dostávajú domáce infúzie lieku Lamzede.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom získať dlhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti liečby liekom Lamzede a charakterizovať celú populáciu pacientov s alfa-manozidózou vrátane variability jej klinickej manifestácie, progresie a prirodzeného priebehu sa od držiteľa rozhodnutia o registrácii vyžaduje, aby predložil výsledky štúdie založené na primeranom zdroji údajov odvodených z registra pacientov s alfa-manozidózou.	výročné správy sa predložia v rámci výročného prehodnotenia

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Lamzede 10 mg prášok na infúzny roztok
velmanáza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg velmanázy alfa.
Po rekonštitúcii jeden ml roztoku obsahuje 2 mg velmanázy alfa (10 mg/5 ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
manitol
glycín
Pre ďalšie informácie pozri Písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na infúzny roztok
1 injekčná liekovka
5 injekčných liekoviek
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v chlade.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Liek sa má po rekonštitúcii okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, rekonštituovaný roztok sa má uchovávať v chladničke po dobu maximálne 24 hodín.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Lamzede 10 mg prášok na infúzny roztok
velmanáza alfa
intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lamzede 10 mg prášok na infúzny roztok velmanáza alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lamzede a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Lamzede
3. Ako používať Lamzede
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lamzede
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lamzede a na čo sa používa

Lamzede obsahuje liečivo velmanáza alfa, ktorá patrí do skupiny liekov známych ako enzýmové substitučné terapie. Používa sa na liečbu pacientov s miernou až stredne závažnou alfa-manozidózou. Podáva sa na liečbu iných ako neurologických príznakov tohto ochorenia.

Alfa-manozidóza je zriedkavá genetická porucha spôsobená nedostatkom enzýmu s názvom alfa-manozidáza, ktorý je potrebný na rozkladanie určitých zlúčenín cukrov (nazývaných „oligosacharidy bohaté na manózu“) v tele. Ak tento enzým chýba alebo nefunguje správne, tieto zlúčeniny cukrov sa hromadia v bunkách a spôsobujú prejavy a príznaky tohto ochorenia. Medzi typické prejavy tohto ochorenia patria špecifické znaky tváre, mentálna retardácia, ťažkosti s kontrolou pohybov, problémy so sluchom a s rečou, časté infekcie, problémy s kostrou, bolesť a slabosť svalov.

Velmanáza alfa nahrádza chýbajúci enzým alfa-manozidázu u pacientov s alfa-manozidózou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Lamzede

Nepoužívajte Lamzede

- ak ste alergický na velmanázu alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Pred použitím lieku Lamzede sa obráťte na svojho lekára.

Pri podávaní lieku Lamzede sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti. Tieto reakcie sa zvyčajne objavujú počas infúzie alebo krátko po infúzii a môžu sa prejavovať viacerými príznakmi ako sú lokalizované alebo rozptýlené kožné reakcie, gastrointestinálne príznaky alebo opuch hrdla, tváre, pier alebo jazyka (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Ak je reakcia z precitlivenosti závažná, odporúča sa okamžité ukončenie liečby liekom Lamzede a má sa postupovať podľa platných

medicínskych štandardov urgentnej liečby. Menej závažné reakcie z precitlivenosti je možné zvládnuť dočasným prerušením infúzie alebo znížením rýchlosti infúzie. Lekár môže zväziť podanie liekov používaných na liečbu alergie.

Ak vás liečia liekom Lamzede, počas infúzie použitej na podanie lieku alebo bezprostredne po infúzii sa môže u vás vyskytnúť vedľajší účinok (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). To sa nazýva **reakcia súvisiaca s infúziou** a niekedy môže byť závažná.

- Váš lekár sa môže rozhodnúť jednu hodinu alebo dlhšie po infúzii sledovať prípadný výskyt reakcií súvisiacich s infúziou.
- Reakcie súvisiace s infúziou zahŕňajú závrat, bolesť hlavy, nevoľnosť, nízky krvný tlak, únavu a horúčku. Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, **musíte to okamžite povedať svojmu lekárovi**.
- Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, môžete dostať ďalšie lieky na liečbu alebo prevenciu budúcich reakcií. Tieto lieky môžu zahŕňať lieky používané na liečbu alergií (antihistaminiká), lieky používané na liečbu horúčky (antipyretiká) a lieky na kontrolu zápalu (kortikosteroidy).
- Ak je reakcia súvisiaca s infúziou závažná, lekár ihneď zastaví podávanie infúzie a začne vám podávať vhodnú liečbu.
- Ak sú reakcie súvisiace s infúziou závažné a/alebo dôjde k strate účinku tohto lieku, váš lekár vykoná krvný test na kontrolu prítomnosti protilátok, ktoré by mohli ovplyvniť výsledok vašej liečby.
- Lamzede vám väčšinou môžu podávať naďalej aj napriek tomu, že sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou.

Pri reakciách z precitlivenosti a reakciách súvisiacich s infúziou pozorovaných pri použití lieku Lamzede môžu hrať úlohu protilátky. Hoci u 24 % pacientov sa počas klinického vývoja vyvinuli protilátky proti lieku Lamzede, nezistil sa žiadny jasný súvis medzi titrami protilátok a zníženou účinnosťou alebo výskytom reakcií z precitlivenosti.

Iné lieky a Lamzede

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako sa začne používať tento liek.

Neužívajte tento liek počas tehotenstva, ak vám váš lekár nepovie, že je to jednoznačne nevyhnutné. Váš lekár to s vami prediskutuje.

Nie je známe, či velmanáza alfa prechádza do materského mlieka. Lamzede sa môže používať počas dojčenia, pretože velmanázu alfa nebude dojčené dieťa vstrebávať.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lamzede nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Lamzede obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotlivých dávkach, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Lamzede

Tento liek sa má používať výhradne pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou alfa-manozidózy alebo iných podobných ochorení a má ho podávať výhradne zdravotnícky pracovník.

Lamzede sa používa len pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou ochorenia alfa-manozidózy. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste sa liečili doma za predpokladu, že splníte určité kritériá. Ak sa chcete liečiť doma, kontaktujte svojho lekára.

Dávka

Odporúčaná dávka lieku Lamzede je 1 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz týždenne.

Použitie u detí a dospelých

Lamzede sa môže podávať deťom a dospelým v rovnakej dávke a s rovnakou frekvenciou ako u dospelých.

Podávanie

Lamzede sa dodáva v injekčnej liekovke ako prášok na infúziu, ktorý sa pred podaním pripraví s vodou na injekcie.

Po príprave sa tento liek podáva pomocou infúznej pumpy (kvapkaním) do žily, pričom toto podávanie sa vykonáva po dobu najmenej 50 minút pod dohľadom lekára (intravenózne použitie).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina účinkov sa vyskytne počas infúzie alebo krátko po nej (tzv. reakcia súvisiaca s infúziou, pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Počas liečby liekom Lamzede sa môžu u vás vyskytnúť niektoré z nasledujúcich reakcií:

Závažné vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- strata vedomia (mdloby, ktorým môžu predchádzať závraty, točenie hlavy alebo zmätenosť),
- akútna obličková nedostatočnosť (problémy s obličkami, ktoré možno zistiť podľa zadržiavania tekutín, opuchu nôh, členkov alebo chodidiel, ospalosti, dýchavičnosti alebo únavy),
- precitlivosť a závažná alergická reakcia (príznaky zahŕňajúce lokalizované alebo rozptýlené svrbenie pokožky, závrat, ťažkosti s dýchaním, bolesť v hrudi, triaška, horúčka, žalúdočno-črevné príznaky, ako napríklad nevoľnosť, vracanie, hnačka alebo bolesť čriev, opuch hrdla, tváre, pier alebo jazyka).

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok podobný týmto, povedzte to ihneď svojmu lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka,
- zvýšenie telesnej hmotnosti,
- horúčka/zvýšená telesná teplota.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- spomalený srdcový rytmus (bradykardia),
- zmodranie kože a pier (cyanóza),
- psychotické správanie (duševné ochorenie s halucináciami, problémy s jasným myslením a chápaním reality, úzkosť), počiatočné problémy so spánkom,
- stav zmätenosti, mdloby, trasenie, závrat, bolesť hlavy,

- bolesť čriev (brucha), podráždenie žalúdka spôsobené tráviacimi kyselinami (refluxná gastritída), nevoľnosť, vracanie,
- bolesť v mieste podania infúzie, triaška, pocit horúčavy, malátnosť, únava,
- kožné vyrážky (žihľavka), zvýšené potenie (hyperhidróza),
- krvácanie z nosa,
- bolesť kĺbov, bolesť chrbta, stuhnutosť kĺbov, bolesť svalov, bolesť v končatinách (rukách, nohách),
- podráždenie očí, opuch očných viečok (edém očných viečok), sčervenanie očí,
- zvýšená chuť do jedla.

Vedľajšie účinky – **neznáma frekvencia** (z dostupných údajov)

- infekcia vnútornej strany osrdcovníka (endokarditída),
- vred,
- infekcia spôsobená baktériou nazývanou stafylokok,
- znížená chuť do jedla,
- chorobný nepokoj, špinenie odevu stolicou, nervozita,
- neschopnosť koordinovať pohyby svalov,
- ospalosť,
- zvýšené slzenie,
- hluchota,
- nedostatočnosť aortálnej chlopne (stav, pri ktorom sa aortálna chlopňa nezatvára dostatočne tesne),
- rýchly srdcový tep,
- nízky krvný tlak,
- krehké cievy,
- bolesť ústnej časti hltanu,
- sipot,
- bolesť pri prehĺtaní,
- začervenanie kože,
- opuch kĺbov, zvýšená teplota kĺbov,
- slabosť.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lamzede

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať a prepravovať v chlade (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Liek sa má po rekonštitúcii okamžite použiť. Ak sa nepoužije okamžite, rekonštituovaný roztok sa môže uchovávať po dobu maximálne 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C.

Tento liek sa nesmie používať, ak rekonštituovaný roztok obsahuje **nepriehľadné častice alebo ak zmenil farbu**.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lamzede obsahuje

- Liečivo je velmanáza alfa.
Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 mg velmanázy alfa.
Po rekonštitúcii jeden ml roztoku obsahuje 2 mg velmanázy alfa (10 mg/5 ml).
- Ďalšie zložky sú: dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (pozri časť 2, „Lamzede obsahuje sodík“), manitol (E 421) a glycín.

Ako vyzerá Lamzede a obsah balenia

Lamzede je biely až takmer biely prášok na infúzny roztok, ktorý sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke.

Každá škatuľka obsahuje 1, 5 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

Výrobca

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo, 96

43122 Parma

Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

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

Lietuva

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

Lamzede vyžaduje rekonštitúciu a je určený iba na intravenóznú infúziu. Každá injekčná liekovka je určená iba na jednorazové použitie.

Pokyny na rekonštitúciu a podávanie

Lamzede má rekonštituovať a podávať zdravotnícky pracovník.

Počas prípravy sa má používať aseptická technika. Počas prípravy sa nesmú používať ihly s filtrom.

- a) Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú použiť, sa má vypočítať na základe hmotnosti každého pacienta. Odporúčaná dávka pri 1 mg/kg sa stanoví pomocou nasledovného výpočtu:
- hmotnosť pacienta (kg) \times dávka (mg/kg) = pacientova dávka (v mg),
 - pacientova dávka (v mg) delená dávkou 10 mg/injekčnú liekovku (obsah jednej injekčnej liekovky) = počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu; ak počet vypočítaných injekčných liekoviek obsahuje desatinné číslo, má sa zaokrúhliť na najbližšie celé číslo,
 - Približne 30 minút pred rekonštitúciou sa má z chladničky vybrať potrebný počet injekčných liekoviek. Injekčné liekovky majú pred rekonštitúciou dosiahnuť teplotu okolia (15 °C - 25 °C).

Každá injekčná liekovka sa rekonštituuje pomalým vstreknutím 5 ml vody na injekcie po vnútornej stene každej injekčnej liekovky. Každý ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 2 mg velmanázy alfa. Má sa podať iba množstvo zodpovedajúce odporúčanej dávke.

Príklad:

- hmotnosť pacienta (44 kg) \times dávka (1 mg/kg) = pacientova dávka (44 mg),
 - 44 mg delených dávkou 10 mg/injekčnú liekovku = 4,4 injekčnej liekovky, preto sa má rekonštituovať 5 injekčných liekoviek.
 - Z celkového rekonštituovaného objemu sa má podať len 22 ml (čo zodpovedá 44 mg).
- b) Prášok sa má rekonštituovať v injekčnej liekovke pomalým pridávaním (po kvapkách) vody na injekciu po vnútornej stene injekčnej liekovky, a nie priamo na lyofilizovaný prášok. Aby sa minimalizovalo penenie, je potrebné sa vyhnúť silnému vytlačeniu vody na injekcie z injekčnej striekačky na prášok. Rekonštituované injekčné liekovky majú stáť na stole asi 5 – 10 minút. Potom sa má každá injekčná liekovka nakloniť a 15 – 20 sekúnd jemne otáčať, aby sa podporil proces rozpúšťania. Injekčná liekovka sa nemá prevracať, pretrepávať ani sa ňou nemá krúžiť.
- c) Po rekonštitúcii sa má roztok ihneď vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a nezmenil farbu. Roztok má byť číry a **ak sa v ňom spozorujú nepriehľadné častice alebo ak zmenil farbu, nemá sa používať**. Vzhľadom na charakter lieku môže rekonštituovaný roztok niekedy obsahovať určité proteínové častice vo forme tenkých bielych zhlukov alebo priesvitných vlákien, ktoré sa odstránia pomocou integrovaného filtra počas infúzie (pozri bod e).
- d) Rekonštituovaný roztok sa má opatrne pomaly natiahnuť z jednotlivých injekčných liekoviek do injekčnej striekačky, aby sa zabránilo peneniu v nej. Ak objem roztoku prekročí kapacitu jednej injekčnej striekačky, má sa pripraviť požadovaný počet injekčných striekačiek, aby sa mohla počas infúzie vykonať rýchla výmena injekčnej striekačky.
- e) Rekonštituovaný roztok sa má podávať použitím infúznej súpravy vybavenej pumpou a zaradeným filtrom 0,22 μ m s nízkym viazaním bielkovín
Celkový objem infúzie sa určuje podľa hmotnosti pacienta a má sa podávať minimálne po dobu 50 minút. Odporúča sa vždy použiť rovnaké riedenie (2 mg/ml). V prípade pacientov s hmotnosťou nižšou ako 18 kg, ktorým sa podáva menej ako 9 ml rekonštituovaného roztoku, sa má rýchlosť infúzie vypočítať tak, aby sa infúzia podávala po dobu \geq 50 minút. Maximálna rýchlosť infúzie je 25 ml/hodinu. Dobu podávania infúzie možno vypočítať podľa nasledujúcej tabuľky:

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximálna rýchlosť infúzie (ml/h)	Minimálna doba podávania infúzie (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

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximálna rýchlosť infúzie (ml/h)	Minimálna doba podávania infúzie (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

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximálna rýchlosť infúzie (ml/h)	Minimálna doba podávania infúzie (min)
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (ml)	Maximálna rýchlosť infúzie (ml/h)	Minimálna doba podávania infúzie (min)
99	49,5	25	119

- f) Keď bude posledná injekčná striekačka prázdna, dávková injekčná striekačka sa nahradí 20 ml injekčnou striekačkou naplnenou injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Prostredníctvom infúzneho systému sa má podať 10 ml roztoku chloridu sodného, aby sa pacientovi infúzne podala aj časť lieku Lamzede zostávajúca v katetri.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.