

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lamzede 10 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 mg velmanaze alfa*.

Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 2 mg velmanaze alfa (10 mg/5 ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

*Velmanaza alfa se proizvaja v sesalskih ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-Chinese hamster ovary) s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Prašek bele do belkaste barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Encimsko nadomestno zdravljenje ne-nevroloških manifestacij pri bolnikih z blago do zmerno alfa-manozidozo. Glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z alfa manozidozo ali izkušnje z uporabo drugih encimskih nadomestnih zdravljenj (ERT-enzyme replacement therapies) za motnje lizosomskega shranjevanja. Zdravilo Lamzede mora dati zdravstveni delavec, ki obvladuje ERT in nujno medicinsko pomoč.

Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja je 1 mg/kg telesne mase enkrat na teden v obliki intravenske infuzije z nadzorovano hitrostjo.

Učinke zdravljenja z velmanazo alfa je treba redno ocenjevati in razmisliti o prenehanju zdravljenja, če ni mogoče opaziti nedvomnih koristi.

Posebne populacije

Starostniki

Podatkov ni na voljo in zdravilo ni namenjeno za uporabo pri starejših bolnikih.

Okvara ledvic ali jeter

Prilagajanje odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni potrebno.

Pediatrična populacija

Prilagajanje odmerka pri pediatrični populaciji ni potrebno.

Način uporabe

Samo za intravensko uporabo z infundiranjem.

Navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem

Rekonstituirana raztopina mora biti bistra. Ne smete je uporabiti, če opazite neprosojne delce ali če je raztopina spremenila barvo (glejte poglavje 6.6).

Rekonstituirano raztopino zdravila Lamzede je treba aplicirati s pomočjo kompleta za infundiranje s črpalko in z linijskim filtrom z nizko vezavo proteinov z velikostjo por 0,22 µm. Trajanje infundiranja je treba preračunati posamično, vendar je zaradi nadzora nalaganja proteinov največja hitrost infundiranja 25 ml/uro. Infundiranje mora trajati najmanj 50 minut. Nižjo hitrost infundiranja se lahko predpiše, če je to po zdravnikovi presoji klinično primerno, na primer na začetku zdravljenja ali v primeru predhodnih reakcij, povezanih z infuzijo (IRR-infusion-related reactions). Za preračunavanje hitrosti infundiranja in časa infundiranja glede na telesno maso glejte preglednico v poglavju 6.6.

Bolnika je treba opazovati za IRR najmanj eno uro po infundiranju, v skladu s kliničnimi pogoji in po zdravnikovi presoji. Za nadaljnja navodila glejte poglavje 4.4.

Infundiranje na domu

Pri bolnikih, ki infundiranje dobro prenašajo, se lahko razmisli o infundiranju zdravila Lamzede na domu. Odločitev, da bolnik preide na infundiranje na domu, je treba sprejeti po oceni in priporočilu lečečega zdravnika. Bolniki, pri katerih se med infundiranjem na domu pojavijo reakcije, povezane z infuzijo, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami ali anafilaktičnimi reakcijami, morajo glede na resnost reakcije nemudoma **zmanjšati hitrost infundiranja** ali **ustaviti postopek infundiranja** in poiskati pomoč zdravstvenega delavca. Odmerek in hitrost infundiranja v domačem okolju morata ostati enaka kot v bolnišničnem okolju; spreminjata se lahko le pod nadzorom zdravstvenega delavca in lečečega zdravnika.

Pred začetkom infundiranja na domu mora lečeči zdravnik in/ali medicinska sestra bolnika in/ali skrbnika ustrezno usposobiti.

4.3 Kontraindikacije

Huda alergijska reakcija na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošne informacije o zdravljenju

Ker kopičenje poškodb tarčnega organa sčasoma napreduje, je pri zdravljenju težje izničiti poškodbe ali pokazati izboljšanje. Kot pri drugih encimskih nadomestnih zdravljenjih tudi velmanaza alfa ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Zdravnik mora upoštevati, da dajanje velmanaze alfa ne vpliva na nepopravljive zaplete (tj. okvare okostja, gargoilizem, nevrološke manifestacije in okvarjena kognitivna funkcija).

Preobčutljivost

Pri bolnikih v kliničnih študijah so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Pri uporabi velmanaze alfa mora biti nujno na voljo ustrezna zdravniška podpora. Če pride do hude alergijske ali anafilaktične reakcije, priporočamo takojšnjo prekinitev zdravljenja z velmanazo alfa, poleg tega pa je treba upoštevati trenutne zdravstvene standarde za nujno zdravljenje.

Reakcija, povezana z infuzijo

Uporaba velmanaze alfa lahko povzroči IRR, vključno z anafilaktoidno reakcijo (glejte poglavje 4.8). IRR, ki so jih opazili v kliničnih študijah velmanaze alfa, so imele značilen hitri nastop simptomov in so bile po resnosti blage do zmerne.

Obvladovanje IRR mora temeljiti na resnosti reakcij in vključuje: zmanjšanje hitrosti infundiranja, zdravljenje z zdravili, kot so antihistaminiki, antipiretiki in/ali kortikosteroidi, in/ali ustavitev in nadaljevanje zdravljenja z daljšim časom infundiranja. Predhodno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi lahko prepreči kasnejše reakcije v primerih, ko je bilo potrebno simptomatsko zdravljenje. Večina bolnikov v kliničnih študijah pred infundiranjem velmanaze alfa ni rutinsko prejela predhodnega zdravljenja.

V kolikor se med zdravljenjem ali takoj po njem pojavijo simptomi, kot so angioedem (otekanje jezika ali žrela), obstrukcija zgornjih dihalnih poti ali hipotenzija, je treba posumiti na anafilaksijo ali anafilaktoidno reakcijo. V takem primeru je treba razmisliti o primernem zdravljenju z antihistaminiki in kortikosteroidi. V najresnejših primerih je treba upoštevati trenutne zdravstvene standarde za nujno zdravljenje.

Glede na presojo zdravnika, je treba bolnika opazovati glede morebitnih IRR eno uro po infundiranju ali dlje.

Imunogenost

Pri reakcijah, povezanih z zdravljenjem, o katerih so poročali pri uporabi velmanaze alfa, lahko igrajo vlogo protitelesa. Za natančnejšo oceno povezave je treba v primeru razvoja resnih IRR ali ob pomanjkanju ali izgubi učinka zdravljenja, bolnike testirati na prisotnost protiteles proti velmanazi alfa. Če se bolnikovo stanje med ERT poslabša, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Obstaja možnost imunogenosti.

V preiskovalnih in ključnih kliničnih študijah so se v času zdravljenja pri 8 bolnikih od 33 (24 %) razvila protitelesa razreda IgG na velmanazo alfa.

V pediatrični klinični študiji pri bolnikih, mlajših od 6 let, so se pri 4 bolnikih od 5 (80 %) razvila protitelesa razreda IgG na velmanazo alfa. V tej študiji je bil test imunogenosti izveden z drugačno in bolj občutljivo metodo, zato je bilo število bolnikov, ki so razvili protitelesa razreda IgG na velmanazo alfa, večje, vendar pa teh podatkov ni mogoče primerjati s podatki iz prejšnjih študij.

Jasne povezave med titri protiteles (koncentracija protiteles IgG proti velmanazi alfa) in zmanjšano učinkovitostjo ali pojavom anafilaksije ali drugih preobčutljivostnih reakcij niso ugotovili.

Ni bilo dokazano, da bi razvoj protiteles vplival na klinično učinkovitost ali varnost.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi velmanaze alfa pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Ker je cilj velmanaze alfa normalizacija alfa-manozidaze pri bolnikih z alfa manozidozo, se uporaba zdravila Lamzede med nosečnostjo ne priporoča, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z velmanazo alfa.

Dojenje

Ni znano, ali se velmanaza alfa ali njeni presnovki izločajo v materino mleko. Vendar pa prevladuje mnenje, da je absorpcija zaužitega mleka, ki vsebuje velmanazo alfa, pri dojenem otroku minimalna, zato neželeni učinki niso pričakovani. Zdravilo Lamzede se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o učinkih velmanaze alfa na plodnost. Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Lamzede nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki so bili povečanje telesne mase (15 %), IRR (13 %), driska (10 %), glavobol (7 %), artralgijska (7 %), povečanje apetita (5 %) in bolečine v okončinah (5 %). Večina od neželenih učinkov ni bila resna. IRR vključujejo preobčutljivost pri 3 bolnikih in anafilaktoidno reakcijo pri 1 bolniku. Te reakcije so bile po jakosti blage do zmerne. Opazili so skupno 4 resne neželene učinke (izguba zavesti pri 1 bolniku, akutna odpoved ledvic pri 1 bolniku, mrzlica in hipertermija pri 1 bolniku). V vseh primerih so bolniki okrevali brez posledic.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki odražajo izpostavljenost 38 bolnikov, ki so bili v kliničnih študijah zdravljeni z velmanazo alfa, so navedeni spodaj v preglednici 1. Neželeni učinki so razvrščeni po organskem sistemu in prednostnem izrazu z navedbo pogostnosti po MedDRA. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali iz kliničnih študij, študij varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet in spontanega poročanja pri bolnikih z alfa manozidozo, zdravljenih z velmanazo alfa

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	prenašalec bakterijske bolezni	neznana
	endokarditis	neznana
	furunkel	neznana
	stafilokokna okužba	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ⁽¹⁾	pogosti
	anafilaktoidna reakcija ⁽¹⁾	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	povečan apetit	pogosti
	zmanjšan apetit	neznana
Psihiatrične motnje	psihotično vedenje	pogosti
	začetna nespečnost	pogosti
	agitacija	neznana
	enkopreza	neznana
	psihotična motnja	neznana
	živčnost	neznana
Bolezni živčevja	izguba zavesti ⁽²⁾	pogosti
	tremor	pogosti
	zmedenost	pogosti
	sinkopa	pogosti
	glavobol	pogosti
	vrtočlavičica	pogosti
	ataksija	neznana
	bolezen živčevja	neznana
	somnolenca	neznana
Očesne bolezni	edem vek	pogosti
	draženje oči	pogosti
	očesna hiperemija	pogosti
	povečano solzenje	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	gluhost	neznana
Srčne bolezni	cianoza ⁽¹⁾	pogosti
	bradikardija	pogosti
	insuficienca aortne zaklopke	neznana
	palpitacije	neznana
	tahikardija	neznana
Žilne bolezni	hipotenzija	neznana
	krhkost žil	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa	pogosti
	orofaringealna bolečina	neznana
	faringealni edem	neznana
	piskanje v pljučih	neznana
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti
	bruhanje ⁽¹⁾	pogosti
	bolečina v zgornjem delu trebuha	pogosti
	navzea ⁽¹⁾	pogosti
	bolečine v trebuhu	pogosti
	refluksni gastritis	pogosti
	odinofagija	neznana

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	urtikarija ⁽¹⁾	pogosti
	hiperhidroza ⁽¹⁾	pogosti
	angioedem	neznana
	eritem	neznana
	izpuščaj	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	pogosti
	bolečine v okončinah	pogosti
	okorelost sklepov	pogosti
	mialgija	pogosti
	bolečine v hrbtu	pogosti
	otekanje sklepov	neznana
	občutek toplote v sklepih	neznana
Bolezni sečil	akutna odpoved ledvic ⁽²⁾	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija ⁽¹⁾	zelo pogosti
	mrzlica ⁽¹⁾	pogosti
	bolečina na mestu katetra	pogosti
	občutek vročine ⁽¹⁾	pogosti
	utrujenost	pogosti
	neugodje ⁽¹⁾	pogosti
	astenija	neznana
Preiskave	povečanje telesne mase	zelo pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	glavobol zaradi posega	pogosti
	reakcije, povezane z infuzijo	neznana

⁽¹⁾ Prednostni izrazi za IRR, kot so opisane v poglavju spodaj

⁽²⁾ Izbrani neželeni učinki, kot so opisani v poglavju spodaj

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcija, povezana z infuzijo

Pri 13 % bolnikov (5 od 38 bolnikov) v kliničnih študijah so poročali o IRR (vključno s preobčutljivostjo, cianozo, navzeo, bruhanjem, pireksijo, mrzlico, občutkom vročine, neugodjem, urtikarijo, anafilaktoidno reakcijo in hiperhidrozo). Vse so bile blage do zmerne, o 2 so poročali kot o resnem neželenem učinku (glejte poglavje 5.1). Vsi bolniki, ki so imeli IRR, so okrevali.

Akutna odpoved ledvic

V kliničnih študijah je eden od bolnikov doživel akutno odpoved ledvic, ki bi lahko bila povezana z zdravljenjem v študiji. Akutna odpoved ledvic je bila zmerne resnosti in je povzročila začasno prekinitev zdravljenja v študiji, popolnoma pa je izzvenela v 3 mesecih. Med pojavom tega dogodka so ugotovili sočasno dolgotrajno zdravljenje z visokimi odmerki ibuprofena.

Izguba zavesti

Poročali so o enem bolniku, ki je med zdravljenjem v kliničnih preskušanjih enkrat izgubil zavest. Do dogodka je prišlo 8 dni po zadnji infuziji in po 14 mesecih zdravljenja. Kljub dolgemu obdobju od zadnje infuzije do pojava dogodka ni bilo mogoče izključiti povezave z zdravilom v preskušanju. Bolnik je okrevljal v nekaj sekundah in odpeljali so ga v bolnišnico, kjer je prejel natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za infundiranje, nato pa je bil po 6-urnem opazovanju odpuščen. Bolnik je nadaljeval s študijo brez spremembe velikosti odmerka.

Niti v obdobju kliničnih preskušanj niti v obdobju trženja niso poročali o nobenem drugem povezanem dogodku izgube zavesti.

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 6 let

V klinični študiji je velmanazo alfa prejelo skupno 5 bolnikov z alfa manozidozo, ki so bili mlajši od 6 let. Varnostni profil je bil podoben kot v prejšnjih študijah, s podobno pogostnostjo, vrsto in resnostjo neželenih učinkov.

Otroci, stari od 6 do 17 let

Varnostni profil velmanaze alfa v kliničnih študijah, ki vključujejo otroke in mladostnike, je bil podoben kot pri odraslih bolnikih. Skupno 58 % bolnikov (19 od 33) z alfa manozidozo, ki so v kliničnih študijah prejeli velmanazo alfa, je bilo ob začetku študije starih od 6 do 17 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni izkušenj s prevelikim odmerjanjem velmanaze alfa. Največji odmerek velmanaze alfa v kliničnih študijah je bil enkratni odmerek 100 enot/kg (ustreza približno 3,2 mg/kg). Med infundiranjem tega večjega odmerka so pri enem bolniku opazili blago in kratkotrajno (5 ur) povišano telesno temperaturo. Bolnika niso zdravili.

Za obvladovanje neželenih učinkov glejte poglavji 4.4 in 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi.
Oznaka ATC: A16AB15.

Mehanizem delovanja

Velmanaza alfa, učinkovina zdravila Lamzede, je rekombinantna oblika humanega encima alfa-manozidaze. Aminokislinsko zaporedje monomernega proteina je enako naravno prisotnemu humanemu encimu alfa-manozidaza.

Velmanaza alfa je namenjena dodajanju ali nadomeščanju naravnega encima alfa-manozidaze, ki katalizira zaporedno razgradnjo hibrida in kompleksnih oligosaharidov z veliko manozo v lizosomu, z zmanjšanjem količine nakopičenih oligosaharidov, bogatih z manozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Skupno 33 bolnikov (20 moških in 13 žensk z razponom starosti od 6 do 35 let), ki so bili vključeni v preiskovalne in ključne študije, je bilo izpostavljenih velmanazi alfa v petih kliničnih študijah. Bolniki so bili diagnosticirani na podlagi aktivnosti alfa-manozidaze < 10 % običajne aktivnosti v krvnih levkocitih. Bolniki z najresnejšim, hitro napredujočim fenotipom (poslabšanje v enem letu in vpletenost osrednjega živčnega sistema) so bili izključeni. Na podlagi tega kriterija so bili vključeni bolniki z blago do zmerno obliko bolezni, s heterogeno resnostjo in sposobnostjo opraviti preskuse vzdržljivosti, veliko variabilnostjo klinične manifestacije in starosti ob pojavu bolezni.

Skupne učinke zdravljenja so ocenili na področju farmakodinamike (zmanjšanje oligosaharidov v serumu), funkcije (triminutna hoja po stopnicah (3MSCT-three-minute stair climbing test)), šestminutna hoja (6MWT-six-minute walking test)) in predvidena forsirana vitalna kapaciteta v % (FVC-forced vital capacity) ter kakovosti življenja (indeks nezmožnosti (DI-disability index) povprašalniku za oceno zdravstvenega stanja otrok (CHAQ-childhood health assessment questionnaire) in vizualna analogna lestvica za merjenje (VAS-visual analogue scale) bolečine po CHAQ).

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom in z vzporedno skupino nadzorovani ključni študiji 3. faze, rhLAMAN-05, so raziskovali učinkovitost in varnost 52-tedenske ponavljajoče uporabe velmanaze alfa v odmerku 1 mg/kg enkrat tedensko v obliki intravenske infuzije. Vključenih je bilo skupaj 25 bolnikov, od tega 12 pediatričnih oseb (razpon starosti od 6 do 17 let; povprečna vrednost: 10,9 let) in 13 odraslih bolnikov (razpon starosti od 18 do 35 let; povprečna vrednost: 24,6). Razen enega bolnika predhodno nobeden od njih ni bil zdravljene z velmanazo alfa. Skupaj 15 bolnikov (7 pediatričnih in 8 odraslih) je prejelo aktivno zdravljenje, 10 bolnikov pa je prejelo placebo (5 pediatričnih in 5 odraslih). Rezultati (koncentracija oligosaharidov v serumu, 3MSCT, 6MWT in FVC%) so predstavljeni v preglednici 2. Dokazan je bil farmakodinamični učinek s statistično pomembnim zmanjšanjem oligosaharidov v serumu v primerjavi s placebom. Rezultati, ki so jih opazili pri bolnikih, mlajših od 18 let, so pokazali izboljšanje. Pri bolnikih, starejših od 18 let, je bila dokazana stabilizacija. Številčno izboljšanje večine kliničnih ciljev študije v primerjavi s placebom (2 do 8 %), ki so ga opazili v letu opazovanja, bi lahko kazalo na sposobnost velmanaze alfa, da upočasni napredovanje obstoječe bolezni.

Preglednica 2: Rezultati s placebom nadzorovane klinične študije rhLAMAN-05 (vir podatkov: rhLAMAN-05)

	Zdravljenje z velmanazo alfa 12 mesecev (n = 15)		Zdravljenje s placebom 12 mesecev (n = 10)		Velmanaza alfa v primerjavi s placebom
Bolniki	Dejanska izhodiščna vrednost Povprečna vrednost (SD)	Absolutna sprememba od izhodišča Povprečna vrednost	Dejanska izhodiščna vrednost Povprečna vrednost (SD)	Absolutna sprememba od izhodišča Povprečna vrednost	Prilagojena srednja razlika
Koncentracija oligosaharidov v serumu (μmol/l)					
Celokupna vrednost⁽¹⁾	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[95-odstotni IZ]		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62]
Vrednost p					p < 0,001
< 18 let⁽²⁾	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	–
≥ 18 let⁽²⁾	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	
3MSCT (koraki/min)					
Celokupna vrednost⁽¹⁾	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[95-odstotni IZ]		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05]
Vrednost p					p = 0,406
< 18 let⁽²⁾	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	–
≥ 18 let⁽²⁾	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	

	Zdravljenje z velmanazo alfa 12 mesecev (n = 15)		Zdravljenje s placebom 12 mesecev (n = 10)		Velmanaza alfa v primerjavi s placebom
Bolniki	Dejanska izhodiščna vrednost Povprečna vrednost (SD)	Absolutna sprememba od izhodišča Povprečna vrednost	Dejanska izhodiščna vrednost Povprečna vrednost (SD)	Absolutna sprememba od izhodišča Povprečna vrednost	Prilagojena srednja razlika
6MWT (metri)					
Celokupna vrednost ⁽¹⁾	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	–3,61	7,35
[95-odstotni IZ] vrednost p		[–20,32; 27,80]		[–33,10; 25,87]	[–30,76; 45,46] p = 0,692
< 18 let ⁽²⁾	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	–
≥ 18 let ⁽²⁾	465,9 (82,7)	–2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	–12,8 (41,6)	
FVC (% predvidene)					
Celokupna vrednost ⁽¹⁾	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[95-odstotni IZ] vrednost p		[1,79; 14,63]		[–6,19; 10,79]	[–4,78; 16,60] p = 0,278
< 18 let ⁽²⁾	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	–
≥ 18 let ⁽²⁾	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	–2,8 (15,5)	

⁽¹⁾ Za celokupno vrednost: prikazani sta prilagojena srednja sprememba in prilagojena srednja razlika, ocenjena z modelom ANCOVA

⁽²⁾ Po starosti: prikazani sta neprilagojena srednja vrednost in vrednost SD.

Dolgoročna učinkovitost in varnost velmanaze alfa sta bili raziskani v nenadzorovani, odprti klinični študiji 3. faze, rhLAMANA-10, pri 33 preskušanih (19 pediatričnih in 14 odraslih, ki so bili ob začetku zdravljenja stari od 6 do 35 let), ki so že sodelovali v študijah o velmanazi alfa. Celovito zbirko podatkov so ustvarili z združevanjem skupnih zbirk podatkov iz vseh študij z velmanazo alfa. Do zadnjega opazovanja so ugotovili statistično značilna izboljšanja v koncentracijah oligosaharidov v serumu, vrednosti 3MSCT, pljučni funkciji, koncentraciji IgG v serumu ter indeksu zdravja EQ-5D-5L (euro quality of life-5 dimensions) v daljšem časovnem obdobju (preglednica 3). Učinki velmanaze alfa so bili bolj očitni pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Preglednica 3: Sprememba kliničnih ciljev študije od izhodišča do zadnjega opazovanja v študiji rhLAMAN-10 (vir podatkov: rhLAMAN-10)

Parameter	Bolniki N = 33	Dejanska izhodiščna vrednost Povprečna vrednost (SD)	Zadnje opazovanje % spremembe od izhodišča (SD)	Vrednost p [95-odstotni IZ]
Koncentracija oligosaharidov v serumu (μmol/l)	Celokupna vrednost	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	< 0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (koraki/min)	Celokupna vrednost	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metri)	Celokupna vrednost	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% predvidene)	Celokupna vrednost	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Podatki kažejo, da koristni učinki zdravljenja z velmanazo alfa izginjajo z večanjem bremena bolezni in okužb dihal, povezanih z boleznijo.

Analiza *post-hoc* multiparametričnih odzivnih oseb podpira korist daljšega zdravljenja z velmanazo alfa pri 87,9 % odzivnih oseb na vsaj 2 področjih pri zadnjem opazovanju (preglednica 4).

Preglednica 4: Multiparametrična analiza odzivnih oseb: stopnje odzivnih oseb MCID⁽¹⁾ po opazovanih dogodkih in področjih (vir podatkov: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)

Področje	Kriterij	Stopnje odzivnih oseb		
		Študija rhLAMAN-05 N = 25		Študija rhLAMAN-10 N = 33
		Placebo 12 mesecev	Lamzede 12 mesecev	Lamzede Zadnje opazovanje
Farmakodinamika	Oligosaharidi	20,0 %	100 %	91,0 %
Odziv na področju farmakodinamike	Oligosaharidi	20,0 %	100 %	91,0 %
Funkcija	3MSCT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	6MWT	10,0 %	20,0 %	48,5 %
	FVC (%)	20,0 %	33,3 %	39,4 %
Odziv na področju funkcije	Kombinirano	30,0 %	60,0 %	72,7 %
Kakovost življenja	CHAQ-DI	20,0 %	20,0 %	42,2 %
	CHAQ-VAS	33,3 %	40,0 %	45,5 %
Področje QoL	Kombinirano	40,0 %	40,0 %	66,7 %
Splošni odziv	Tri področja	0	13,3 %	45,5 %
	Dve področji	30,0 %	73,3 %	42,4 %
	Eno področje	30,0 %	13,3 %	9,1 %
	Nobeno področje	40,0 %	0	3,0 %

⁽¹⁾ MCID: najmanjša klinično pomembna razlika (minimal clinically important difference)

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 6 let

Uporaba velmanaze alfa pri otrocih, mlajših od 6 let, je podprta z izsledki klinične študije rhLAMANO8.

Na splošno ni bilo varnostnih težav zaradi uporabe velmanaze alfa pri pediatričnih bolnikih z alfa manozidozo, mlajših od 6 let. Štirje od 5 bolnikov so v času študije razvili protitelesa proti velmanazi alfa, 3 bolniki pa so razvili nevtralizirajoča/zaviralna protitelesa. Dva bolnika (oba pozitivna na protitelesa proti velmanazi alfa) sta imela skupno 12 IRR, vse te reakcije pa so bile obvladljive in noben dogodek ni vodil v prekinitev zdravljenja v študiji. Dve IRR sta bili ocenjeni kot resni in sta izzveneli še isti dan, kot sta se pojavili. Pred infundiranjem je bila uporabljena premedikacija, kjer je bilo to potrebno, za dodatno zmanjšanje tveganj, povezanih z IRR. Analize učinkovitosti so pokazale zmanjšanje koncentracij oligosaharidov v serumu, povečanje ravni IgG in so kazale na izboljšano vzdržljivost ter sluh. Odsotnost kopičenja velmanaze alfa v stanju dinamičnega ravnovesja in rezultati varnosti/učinkovitosti potrjujejo, da je odmerek 1 mg/kg ustrezen za pediatrične bolnike (mlajše od 6 let). Študija kaže koristi zgodnjega zdravljenja z velmanazo alfa pri otrocih, mlajših od 6 let.

Otroci, stari od 6 do 17 let

Uporaba velmanaze alfa v starostni skupini od 6 do 17 let je podprta z dokazi iz kliničnih študij pri pediatričnih (19 od 33 bolnikov, vključenih v preiskovalne in ključne študije) in odraslih bolnikih.

Dovoljenje za promet v izjemnih okoliščinah

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z alfa manozidozo ni bilo očitnih farmakokinetičnih razlik med spoloma.

Absorpcija

Zdravilo Lamzede se daje v obliki intravenske infuzije. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila po dajanju 1 mg/kg velmanaze alfa enkrat tedensko povprečna največja koncentracija v plazmi približno 8 µg/ml, ki je bila dosežena 1,8 ure po začetku dajanja, kar ustreza povprečnemu času trajanja infundiranja.

Porazdelitev

Kot pričakovano za protein te velikosti, je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja majhen (0,27 l/kg), kar kaže, da je porazdelitev omejena na plazmo. Očistek velmanaze alfa iz plazme (povprečna vrednost 6,7 ml/h/kg) je v skladu s hitrim celičnim privzemom velmanaze alfa prek manoznih receptorjev.

Biotransformacija

Presnovna pot velmanaze alfa je predvidoma podobna kot pri drugih naravnih proteinih, ki se razgradijo v majhne peptide in nazadnje v aminokisline.

Izločanje

Po koncu infundiranja so koncentracije velmanaze alfa v plazmi padle v dveh fazah, s povprečnim končnim razpolovnim časom izločanja približno 30 ur.

Linearnost/nelinearnost

Velmanaza alfa je pokazala linearni (tj. prvega reda) farmakokinetični profil, vrednosti C_{max} in AUC pa sta se zvišali sorazmerno z odmerkom, pri čemer so bili odmerki v razponu od 0,8 do 3,2 mg/kg (kar ustreza 25 in 100 enotam/kg).

Posebne populacije

Okvara ledvic ali jeter

Velmanaza alfa je protein in se med presnovo predvidoma razgradi v aminokisline. Proteini, ki so večji od 50 000 Da, kot je velmanaza alfa, se ne izločajo prek ledvic. Posledično ni pričakovati, da bi jetrna in ledvična okvara vplivali na farmakokinetiko velmanaze alfa.

Starejši (stari ≥ 65 let)

Ker v Evropi nismo našli bolnikov, starejših od 41 let, ne pričakujemo potrebne uporabe pri starejših bolnikih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki za pediatrične bolnike povzemajo podatke iz odrasle populacije. Zlasti odsotnost kopičenja velmanaze alfa v stanju dinamičnega ravnovesja in podatki o varnosti/učinkovitosti potrjujejo, da je odmerek 1 mg/kg primeren tudi pri bolnikih, mlajših od 6 let.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, toksičnosti za mladostnike ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Rekonstituirana raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga ne porabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, vendar shranjevanje običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml viala (steklo tipa I), zaprta z zamaškom iz brombutilne gume, z aluminijastim tesnilom in polipropilensko dvižno zaporko.
Ena viala vsebuje 10 mg velmanaze alfa.

Velikosti pakiranj 1, 5 ali 10 vial v škatli.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Lamzede je treba rekonstituirati in je namenjeno samo za intravensko infundiranje.
Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Navodila za rekonstitucijo in uporabo

Zdravilo Lamzede smejo rekonstituirati in dajati zdravstveni delavci.
Med pripravo je treba uporabljati aseptično tehniko. Med pripravo ni dovoljeno uporabljati igel s filtrom.

- a) Potrebno število vial za uporabo je treba preračunati na podlagi telesne mase posameznega bolnika. Priporočeni odmerek 1 mg/kg je določen na osnovi naslednjega izračuna:
- Bolnikova telesna masa (kg) × odmerek (mg/kg) = odmerek za bolnika (v mg).
 - Odmerek za bolnika (v mg) deljeno z 10 mg/vialo (vsebina ene viala) = število vial za rekonstitucijo. Če število izračunanih vial ni celo število, ga je treba zaokrožiti navzgor na naslednje celo število.
 - Potrebno število vial je treba vzeti iz hladilnika približno 30 minut pred rekonstitucijo. Viala morajo pred rekonstitucijo doseči sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
- Vsaka viala se rekonstituira s 5 ml vode za injekcije, ki se počasi vbrizga vzdolž stene viala. En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 2 mg velmanaze alfa. Aplikirati je treba samo količino, ki ustreza priporočenemu odmerku.
- Primer:
- Bolnikova telesna masa (44 kg) × odmerek (1 mg/kg) = odmerek za bolnika (44 mg).
 - 44 mg deljeno z 10 mg/vialo = 4,4 viala, torej je treba rekonstituirati 5 vial.
 - Od skupne količine za rekonstitucijo je treba aplicirati samo 22 ml (ustreza 44 mg).
- b) Prašek je treba rekonstituirati v viali s počasnim kapljanjem vode za injekcije vzdolž notranje stene viala in ne neposredno na liofilizirani prašek. Treba je preprečiti silovito vbrizganje vode za injekcije iz brizge na prašek, da zmanjšate penjenje. Rekonstituirane viala morajo stati na mizi približno 5 – 10 minut. Nato je treba vsako vialo nagniti in 15 – 20 sekund nežno valjati, da se izboljša postopek raztapljanja. Viala ni dovoljeno obračati, vrteti ali stresati.
- c) Po rekonstituciji je treba raztopino nemudoma pregledati glede trdnih delcev in spremembe barve. Raztopina mora biti bistra in **je ne smete uporabiti, če opazite motne delce ali če je raztopina spremenila barvo**. Zaradi narave zdravila lahko rekonstituirana raztopina občasno vsebuje proteinske delce v obliki tankih belih lis ali prosojnih vlaken, ki bodo odstranjeni z linijskim filtrom med samim infundiranjem (glejte točko e).
- d) Rekonstituirano raztopino je treba iz vsake viala povleči počasi in previdno, da preprečite penjenje v brizgi. Če količina raztopine presega prostornino brizge, je treba pripraviti potrebno število brizg, da omogočite hitro zamenjavo brizge med infundiranjem.

- e) Rekonstituirano raztopino je treba aplicirati s kompletom za infundiranje s črpalko in z linijskim filtrom z nizko vezavo proteinov z velikostjo por 0,22 μm . Skupno količino infuzije se določi glede na telesno maso bolnika in jo je treba aplicirati najmanj 50 minut. Priporočljivo je, da se vedno uporablja enaka redčitev (2 mg/ml). Za bolnike, ki tehtajo manj kot 18 kg in prejemajo manj kot 9 ml rekonstituirane raztopine, je treba hitrost infundiranja preračunati tako, da je čas infundiranja ≥ 50 minut. Največja hitrost infundiranja je 25 ml/uro (glejte poglavje 4.2). Hitrost infundiranja se lahko preračuna s pomočjo naslednje preglednice:

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (ml)	Največja hitrost infundiranja (ml/h)	Najkrajši čas infundiranja (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

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (ml)	Največja hitrost infundiranja (ml/h)	Najkrajši čas infundiranja (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

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (ml)	Največja hitrost infundiranja (ml/h)	Najkrajši čas infundiranja (min)
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

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (ml)	Največja hitrost infundiranja (ml/h)	Najkrajši čas infundiranja (min)
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) Ko je zadnja brizga prazna, se odmerno brizgo zamenja z 20-ml brizgo, napolnjeno z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Preostali del zdravila Lamzede je bolniku treba infundirati tako, da mu aplicirate 10 ml raztopine natrijevega klorida s sistemom za infundiranje.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. marec 2018
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- ### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Lamzede na domu v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Lamzede trži, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo Lamzede, prejmejo

spodaj opisani paket izobraževalnih gradiv, ki vključuje »Vodnik za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnike z alfa manozidozo (vodnik za zdravstvene delavce)«.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce:

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce sestavlja:

- vodnik za zdravstvene delavce;
- povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Vodnik za zdravstvene delavce:

Za zmanjševanje tveganja za preobčutljivostne reakcije in napake pri zdravljenju, povezane z infundiranjem na domu, vsebuje vodnik za zdravstvene delavce naslednje ključne varnostne informacije, ki bodo v podporo zdravstvenim delavcem (ki predpisujejo in/ali dajejo zdravilo Lamzede) pri zdravljenju bolnikov, ki zdravilo Lamzede prejemajo na domu:

Informacije za zdravstvene delavce, ki predpisujejo zdravilo Lamzede:

- informacije v zvezi s tveganjem za napake pri zdravljenju, ki so lahko povezane z uporabo zdravila Lamzede na domu;
- merila za ugotavljanje primernosti za infundiranje na domu;
- informacije o tem, da je treba gradivo za bolnike izročiti vsem bolnikom, ki prejemajo infuzije zdravila Lamzede na domu.

Informacije za zdravstvene delavce, ki dajejo zdravilo Lamzede:

- informacije v zvezi s tveganjem za napake pri zdravljenju, ki so lahko povezane z uporabo zdravila Lamzede na domu, s poudarkom na ukrepih, potrebnih za preprečevanje napak pri zdravljenju, ki se lahko pojavijo v domačem okolju;
- informacije o tveganju za preobčutljivostne reakcije, vključno z znaki in simptomi preobčutljivosti ter priporočenimi ukrepi ob pojavu simptomov;
- informacije o pripravi in dajanju infuzij zdravila Lamzede;
- informacije o tem, da je treba gradivo za bolnike izročiti vsem bolnikom, ki prejemajo infuzije zdravila Lamzede na domu.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za pridobitev dolgoročnih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravljenja z zdravilom Lamzede in določitev značilnosti celotne populacije z alfa manozidozo, vključno z variabilnostjo klinične manifestacije, napredovanja in naravnega poteka bolezni, mora imetnika dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije na podlagi ustreznih izvornih podatkov, izpeljanih iz registra bolnikov z alfa manozidozo.	Letno poročilo se predloži kot del letne ponovne ocene

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lamzede 10 mg prašek za raztopino za infundiranje
velmanaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 10 mg velmanaze alfa.
Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 2 mg velmanaze alfa (10 mg/5 ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
manitol
glicin
Za več informacij glejte priloženo navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje
1 viala
5 vial
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti nemudoma po rekonstituciji. Če ga ne porabite nemudoma, lahko rekonstituirano raztopino hranite v hladilniku največ 24 ur.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1258/001

EU/1/17/1258/002

EU/1/17/1258/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Lamzede 10 mg prašek za raztopino za infundiranje
velmanaza alfa
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lamzede 10 mg prašek za raztopino za infundiranje velmanaza alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lamzede in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lamzede
3. Kako uporabljati zdravilo Lamzede
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lamzede
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lamzede in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lamzede vsebuje učinkovino velmanaza alfa, ki sodi v skupino zdravil za encimsko nadomestno zdravljenje. Uporablja se za zdravljenje bolnikov z blago do zmerno alfa manozidozo. Zdravilo je namenjeno zdravljenju simptomov bolezni, ki niso nevrološke narave.

Alfa manozidoza je redka genetska motnja, ki jo povzroča pomanjkanje encima, imenovanega alfa-manozidaza, ki ga potrebujemo za razgradnjo nekaterih sestavin sladkorja (imenovanih oligosaharidi, bogati z manozo) v telesu. Ko tega encima primanjkuje ali ko ne deluje pravilno, se te sestavine sladkorja kopičijo v celicah in povzročajo znake in simptome bolezni. Tipični znaki bolezni vključujejo značilne obrazne poteze, duševno zaostalost, težave pri nadziranju gibov, težave s sluhom in govorom, pogoste okužbe, skeletne težave, mišične bolečine in šibkost.

Velmanaza alfa je namenjena nadomeščanju odsotnega encima pri bolnikih z alfa manozidozo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lamzede

Ne uporabljajte zdravila Lamzede

- če ste alergični na velmanazo alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Lamzede se posvetujte z zdravnikom.

Pri uporabi zdravila Lamzede se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije. Te reakcije se običajno pojavijo med infuzijo ali kmalu po njej in se lahko kažejo z različnimi simptomi, kot so lokalizirane ali razširjene kožne reakcije, prebavni simptomi ali otekanje žrela, obraza, ustnic ali jezika (glejte poglavje 4 „Možni neželeni učinki“). Če je preobčutljivostna reakcija huda, je priporočljiva takojšnja prekinitev zdravljenja z zdravilom Lamzede in potrebno je upoštevanje veljavnih medicinskih

standardov za nujno zdravljenje. Manj hude preobčutljivostne reakcije je mogoče obvladati z začasno prekinitvijo infuzije ali upočasnitvijo hitrosti infuzije; zdravnik lahko razmisli o dajanju zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje alergije.

Pri zdravljenju z zdravilom Lamzede lahko med kapljičnim dajanjem zdravila (infundiranjem) ali neposredno po njem dobite neželene učinke (glejte poglavje 4 „Možni neželeni učinki“). To se imenuje **reakcija, povezana z infuzijo**, ki je včasih lahko resna.

- Zdravnik se lahko odloči, da vas bo po infuziji opazoval eno uro ali dlje zaradi reakcij, povezanih z infuzijo.
- Reakcije, povezane z infuzijo, vključujejo omotico, glavobol, siljenje na bruhanje, nizek krvni tlak, utrujenost in povišano telesno temperaturo. Če doživite reakcijo, povezano z infuzijo, **se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom**.
- Če doživite reakcijo, povezano z infuzijo, lahko dobite dodatna zdravila za zdravljenje ali preprečevanje reakcij v prihodnje. Ta zdravila lahko vključujejo zdravila za zdravljenje alergij (antihistaminiki), zdravila za zdravljenje povišane telesne temperature (antipiretiki) in zdravila za nadzor vnetja (kortikosteroidi).
- Če je reakcija, povezana z infuzijo, resna, bo vaš zdravnik nemudoma prekinil infundiranje in vas začel zdraviti z ustreznim zdravilom.
- Če so reakcije, povezane z zdravilom, resne in/ali zdravilo izgubi svoj učinek, vam bo zdravnik opravil krvne preiskave za preverjanje prisotnosti protiteles, ki lahko vplivajo na rezultat zdravljenja.
- Večinoma lahko zdravilo Lamzede prejimate še naprej, čeprav doživite reakcijo, povezano z infuzijo.

Na preobčutljivost in reakcije, povezane z infuzijo, ki jih opažajo pri uporabi zdravila Lamzede, lahko vplivajo protitelesa. Čeprav so se med kliničnim razvojem zdravila Lamzede protitelesa proti njemu pojavila pri 24 % bolnikih, niso našli jasne povezave med titri protiteles in zmanjšanjem učinkovitosti ali pojavom preobčutljivostnih reakcij.

Druga zdravila in zdravilo Lamzede

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

Tega zdravila ne smete jemati med nosečnostjo, **razen če** zdravnik odloči, da je to nujno potrebno. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Ni znano, ali velmanaza alfa prehaja v materino mleko. Zdravilo Lamzede lahko uporabljate med dojenjem, ker se velmanaza alfa pri dojenem otroku ne absorbira.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Lamzede nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Lamzede vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Lamzede

Zdravilo se lahko uporablja samo pod nadzorom zdravnika, ki je usposobljen za zdravljenje alfa manozidoze ali drugih podobnih bolezni in ga lahko dajejo samo zdravstveni delavci.

Zdravilo Lamzede se uporablja le pod nadzorom zdravnika, ki je seznanjen z zdravljenjem bolezni alfa manozidoze. Zdravnik vam lahko svetuje, da se zdravite doma, če izpolnujete določena merila. Če se želite zdraviti na domu, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Priporočeni odmerek zdravila Lamzede je 1 mg/kg telesne mase enkrat na teden.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Lamzede se lahko daje otrokom in mladostnikom z enakim odmerkom in pogostnostjo kot pri odraslih.

Uporaba

Zdravilo Lamzede je na voljo v viali kot prašek za raztopino za infundiranje, ki se pred dajanjem pripravi z vodo za injekcije.

Pripravljenemu zdravilu boste prejeli z infuzijsko črpalko (kapljanjem) v obliki 50-minutne infuzije v veno, ki bo potekala pod zdravniškim nadzorom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večinoma se neželeni učinki pojavijo med infundiranjem ali kmalu po njem („reakcija, povezana z infuzijo“, glejte poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“).

Med zdravljenjem z zdravilom Lamzede se lahko pojavijo nekateri izmed naslednjih neželenih učinkov:

Resni neželeni učinki

Pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo največ 1 od 10 bolnikov)

- izguba zavesti (omedlevica, ki se lahko pojavi po občutku omotice, vrtoglavice ali zmedenosti)
- akutna ledvična insuficienca (težave z ledvicami, ki se kažejo kot zastajanje vode, otekanje nog, gležnjev ali stopal, zaspanost, kratka sapa ali utrujenost)
- preobčutljivost in resna alergijska reakcija (simptomi, ki vključujejo lokalno ali razpršeno kožno srbečico, vrtoglavico, težave z dihanjem, bolečine v prsnem košu, mrzlico, vročino, prebavne simptome, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje ali črevesne bolečine, otekanje žrela, obraza, ustnic ali jezika)

Če doživite katerega od teh neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- povečanje telesne mase
- povišanje telesne temperature/vročina

Pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo največ 1 od 10 bolnikov)

- nizek srčni utrip (bradikardija)
- pomodrela koža in ustnice (cianoza)
- psihotično vedenje (psihična bolezen s halucinacijami, oteženo jasno razmišljanje in razumevanje realnosti, anksioznost), začetne težave s spanjem
- zmedenost, omedlevica, tremor, vrtoglavica, glavobol
- črevesna (trebušna) bolečina, razdraženost želodca zaradi prebavnih kislin (refluksni gastritis), siljenje na bruhanje, bruhanje
- bolečina na mestu infundiranja, mrzlica, občutek vročine, neugodje, izčrpanost (utrujenost)
- kožni izpuščaj (urtikarija), povečano znojenje (hiperhidroza)
- krvavitev iz nosu
- bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, okorelost sklepov, bolečine v mišicah, bolečine v okončinah (rokah, nogah)
- draženje oči, otekanje vek (edem vek), pordelost oči
- povečan apetit

Neželeni učinki – **neznana pogostnost** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- okužba notranje ovojnice okoli srca (endokarditis)
- furunkel
- okužba, ki jo povzroča bakterija, imenovana stafilokok
- zmanjšan apetit
- vznemirjenost, uhajanje blata, živčnost
- nezmožnost usklajevanja mišičnih gibov
- zaspanost
- povečano solzenje
- gluhost
- insuficienca aortne zaklopke (stanje, pri katerem se aortna zaklopka ne zapira tesno)
- hiter in/ali pospešen srčni utrip
- nizek krvni tlak
- krhkost žil
- bolečine v ustih in žrelu
- piskanje v pljučih
- boleče požiranje
- rdečina kože
- otekanje sklepov, občutek toplote v sklepih
- šibkost

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lamzede

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo je treba uporabiti nemudoma po rekonstituciji. Če ga ne porabite nemudoma, lahko rekonstituirano raztopino hranite največ 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Tega zdravila ne smete uporabiti, če rekonstituirana raztopina vsebuje **motne delce ali če je spremenila barvo**.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lamzede

- Učinkovina je velmanaza alfa.
Ena viala vsebuje 10 mg velmanaze alfa.
Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 2 mg velmanaze alfa (10 mg/5 ml).
- Druge sestavine zdravila so: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (glejte poglavje 2 „Zdravilo Lamzede vsebuje natrij“), manitol (E 421) in glicin.

Izgled zdravila Lamzede in vsebina pakiranja

Zdravilo Lamzede je bel do belkast prašek za raztopino za infundiranje, ki je na voljo v stekleni viali. Vsaka škatla vsebuje 1, 5 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Lamzede je treba rekonstituirati in je namenjeno samo za intravensko infundiranje. Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Navodila za rekonstitucijo in uporabo

Zdravilo Lamzede smejo rekonstituirati in dajati zdravstveni delavci.

Med pripravo je treba uporabljati aseptično tehniko. Med pripravo ni dovoljeno uporabljati igel s filtrom.

- a) Potrebno število vial za uporabo je treba preračunati na podlagi telesne mase posameznega bolnika. Priporočeni odmerek 1 mg/kg je določen na osnovi naslednjega izračuna:
- Bolnikova telesna masa (kg) $\times$ odmerek (mg/kg) = odmerek za bolnika (v mg).
 - Odmerek za bolnika (v mg) deljeno z 10 mg/vialo (vsebina ene viala) = število vial za rekonstitucijo. Če število izračunanih vial ni celo število, ga je treba zaokrožiti navzgor na naslednje celo število.
 - Potrebno število vial je treba vzeti iz hladilnika približno 30 minut pred rekonstitucijo. Viala morajo pred rekonstitucijo doseči sobno temperaturo (med 15 °C in 25 °C).
- Vsaka viala se rekonstituira s 5 ml vode za injekcije, ki se počasi vbrizga vzdolž stene viala. En ml rekonstituirane raztopine vsebuje 2 mg velmanaze alfa. Aplikirati je treba samo količino, ki ustreza priporočenemu odmerku.
- Primer:
- Bolnikova telesna masa (44 kg) $\times$ odmerek (1 mg/kg) = odmerek za bolnika (44 mg).
 - 44 mg deljeno z 10 mg/vialo = 4,4 viala, torej je treba rekonstituirati 5 vial.
 - Od skupne količine za rekonstitucijo je treba aplikirati samo 22 ml (ustreza 44 mg).
- b) Prašek je treba rekonstituirati v viali s počasnim kapljanjem vode za injekcije vzdolž notranje stene viala in ne neposredno na liofilizirani prašek. Treba je preprečiti silovito vbrizganje vode za injekcije iz brizge na prašek, da zmanjšate penjenje. Rekonstituirane viala morajo stati na mizi približno 5 – 10 minut. Nato je treba vsako vialo nagniti in 15 – 20 sekund nežno valjati, da se izboljša postopek raztapljanja. Viala ni dovoljeno obračati, vrteti ali stresati.
- c) Po rekonstituciji je treba raztopino nemudoma pregledati glede trdnih delcev in spremembe barve. Raztopina mora biti bistra in **je ne smete uporabiti, če opazite motne delce ali če je raztopina spremenila barvo**. Zaradi narave zdravila lahko rekonstituirana raztopina občasno vsebuje proteinske delce v obliki tankih belih lis ali prosojnih vlaken, ki bodo odstranjeni z linijskim filtrom med samim infundiranjem (glejte točko e).
- d) Rekonstituirano raztopino je treba iz vsake viala povleči počasi in previdno, da preprečite penjenje v brizgi. Če količina raztopine presega prostornino brizge, je treba pripraviti potrebno število brizg, da omogočite hitro zamenjavo brizge med infundiranjem.
- e) Rekonstituirano raztopino je treba aplikirati s kompletom za infundiranje s črpalko in z linijskim filtrom z nizko vezavo proteinov z velikostjo por 0,22 μ m. Skupno količino infuzije se določi glede na telesno maso bolnika in jo je treba aplikirati najmanj 50 minut. Priporočljivo je, da se vedno uporablja enaka redčitev (2 mg/ml). Za bolnike, ki tehtajo manj kot 18 kg in prejema manj kot 9 ml rekonstituirane raztopine, je treba hitrost infundiranja preračunati tako, da je čas infundiranja $\geq$ 50 minut. Največja hitrost infundiranja je 25 ml/uro. Hitrost infundiranja se lahko preračuna s pomočjo naslednje preglednice:

Telesna masa bolnika (kg)	Odme-rek (ml)	Največja hitrost infundiranja (ml/h)	Najkrajši čas infundiranja (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

Telesna masa bolnika (kg)	Odme-rek (ml)	Največja hitrost infundiranja (ml/h)	Najkrajši čas infundiranja (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

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (ml)	Največja hitrost infundiranja (ml/h)	Najkrajši čas infundiranja (min)
51	25,5	25	61
52	26	25	62

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (ml)	Največja hitrost infundiranja (ml/h)	Najkrajši čas infundiranja (min)
99	49,5	25	119

- f) Ko je zadnja brizga prazna, se odmerno brizgo zamenja z 20-ml brizgo, napolnjeno z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Preostali del zdravila Lamzede je bolniku treba infundirati tako, da mu aplicirate 10 ml raztopine natrijevega klorida s sistemom za infundiranje.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.